

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

Auswirkungen einer peripheren transluminalen Angioplastie in Kombination mit
Gehtraining auf die Gehstrecke, den oxidativen Stress sowie auf Entzündungsmarker
bei Patienten mit Claudicatio intermittens

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

Vorgelegt von

Melanie Melissa Schwaderlapp aus Frankfurt am Main

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Schild
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. C. Espinola-Klein
2. Gutachter: Privat-Dozent Dr. med. A. Neufang

Tag der Promotion: 26.07.2024

Widmung:

Ohne Widmung wäre diese Arbeit nicht von mir! Ich danke meiner Familie, insbesondere meinen großartigen Kindern Lovis und Silas, die trotz oder vielleicht gerade aufgrund des wilden Alltags bei uns, immer hinter mir stehen sowie vice versa. Seid stolz auf Euch - wie auch ich es auf Euch bin. In ewiger Liebe und Verbundenheit. Eure Mutter.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	12
2 Literaturdiskussion	13
2.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	13
2.2 Epidemiologie der pAVK.....	15
2.2.1 Prävalenz und Inzidenz der asymptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremität	15
2.2.2 Prävalenz und Inzidenz der Claudicatio Intermittens der unteren Extremität	16
2.3 Risikofaktoren und Management.....	17
2.3.1 Rauchen, Prävention, konservative und medikamentöse Entwöhnungsansätze ..	17
2.3.2 Metabolisches Syndrom	19
2.3.2.1 Diabetes mellitus, Prävention, konservative und medikamentöse Therapien ...	20
2.3.2.2 Hypertonie, Prävention, konservative und medikamentöse Therapien.....	22
2.3.2.3 Dyslipoproteinämie, Prävention, konservative, medikamentöse und.....	23
2.3.2.4 Adipositas, Prävention, konservative, medikamentöse und bariatrische Therapie	24
2.4 Klinische Manifestation der pAVK.....	26
2.4.1 Spezifische Aspekte der Therapie bei asymptomatischer pAVK.....	26
2.4.2 Therapie der Claudicatio intermittens und allgemeine Behandlungsansätze	26
2.5 Klassifikationssysteme	29
2.5.1 Allgemeine Überlegungen	29
2.5.2 Die Fontaine-Klassifikation	29
2.5.3 Die Rutherford-Klassifikation	30
2.5.4 Die Klassifikation des Transatlantischen Interdisziplinären Konsenses (TASC II).....	31
2.5.5 Weitere Klassifikationssysteme für periphere arterielle Verschlusskrankheiten ..	31
2.5.6 Patientenberichtete Ergebnismaße zur Beurteilung der Schwere der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	32
2.6 Klinische Manifestation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	33
2.7 Atherosklerose - Inflammatorische und immunologische Aspekte der Atherosklerose	35

2.7.1	Einführung und Pathogenese	35
2.7.2	Pathophysiologie der Atherosklerose	36
2.7.3	Neue Erkenntnisse über Entstehung und Progress der Atherosklerose	38
2.7.4	Neubewertung der Lipide als Risikofaktor	38
2.7.5	Inflammation beschleunigt Atherosklerose	39
2.7.6	Bedeutung von oxidativem Stress im Atherogeneseprozess	39
3	Material und Methoden	41
3.1	Studienpopulation.....	41
3.2	Die Vorbereitung der Blutproben	42
3.3	Messung des oxidativen Burst von Leukozyten durch Chemilumineszenz.....	43
3.4	Klinisch-chemische Parameter	44
3.5	Statistische Analyse	45
3.6	Materialien.....	45
4	Ergebnisse	48
4.1	Kategorische Merkmale der Studienpopulation.....	48
4.2	Analyse der ROS-Produktion.....	51
4.3	Analyse des ABI, absolute Claudicationsdistanz und initiale Claudicationsdistanz ...	54
5	Diskussion.....	56
5.1	Auswirkung von nSET auf Gehstrecke, des ABIs, ACDs und der ICD	56
5.2	RECCORD	57
5.3	Biomarker.....	57
5.4	Auswirkung auf Entzündung und oxidativen Stress	59
5.5	Limitationen unserer Studie	61
5.6	Experimentelle Ansätze zur Reduktion von Entzündungsprozessen.....	62
5.7	Neueste Medikamentöse Therapie- Ansätze der Atherosklerose.....	63
5.8	Ausblicke und neue Erkenntnisse zu inflammatorischen Prozessen und oxidativem Stress.....	63
6	Zusammenfassung	65
7	Literaturverzeichnis.....	67
8	Anhang	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9	Danksagung	87
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	88

Abkürzungsverzeichnis

ACD	Absolute und initiale Claudicationsdistanz
ACD	Absolute Claudiatio-Distanz
ABI	Ankle-brachial index
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
ADA	American Diabetes Association
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare Metal Stents
C	Celsius
CANTOS	Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study
CAVE	= lateinisch cave und bedeutet in Warnhinweis sein
CCR2	C-C Chemokin Rezeptor 2
CHIP	Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential
CI	Claudicatio intermittens
CI	Confidence Intervall
CL	Chemilumineszenzfarbstoff
CLI	Critical limb is
CRP	C-reaktives Protein
DCs	Dendritische Zellen
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V
D.m.	Diabetes mellitus
DMP	Disease-Management-Programm
DNA	=englisch Abkürzung: Desoxyribonucleic-Acid, deutsch: DNA
EDTA	Ethylendiaminintertraacetat, Blutentnahme Röhrchen
ER	Endovaskuläre Revaskularisierung
GADA	Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase-65
GLASS	Globale Anatomische Staging-System
GLP1	=Glucagon-like Peptide-1
Gr-1	=Granulozyten-1
IA	Insulinoma-assoziiertes Antigen-2 oder Tyrosinphosphatase IA2
ICA	Inselzellantikörper

ICAM-1	Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1
ICD	Initial Claudication Distance
ICQ	Intermittent Claudication Questionnaire
IDF	Internationale Diabetes Federation
IL-8	Interleukin-8
IL-17	Interleukin-17
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin A1c
HCHS	Hamburg City Gesundheitsstudie
HDL	Abkürzung für: High-Density Lipoproteinämie
HLP	Hyperlipoproteinämie
HMGB1	High-Mobility Group Box 1
HR	
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HX/XO	Hypoxanthin/Xanthinoxidase
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
L-012	8-Amino-5-chlor-7-phenylpyrido[3,4-d]pyridazin-1,4-(2H,3H)-dion
LDL	Abkürzung für Low-Density Lipoprotein
Lp (a)	LDL mit gebundenem Apolipoprotein(a)
LyC6	Abkürzung für Lymphocyte Antigen 6 Complex
MACE	Major adverse cardiac events
MCP-1	Monozyten-Chemoattractant-Protein-1
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
miRNA	MikroRNA
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/L	Millimol pro Liter
MMP	Matrix-Metalloproteinase
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NF-κB	Nuklearfaktor Kappa B
N	Stickstoff
<i>n</i>	Stichprobengröße
NLRP3	NOD-like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3
NO	Stickstoffmonoxid
NOX2	NADPH-Oxidase
NRT	Nikotinersatztherapie

nSET	Englische Abkürzung für non supervised exercise therapy
O ²	Sauerstoff
O ²⁻	Superoxidanionen
O ^{2·-}	Superoxidanionradikal
oxLDL	Oxidiertes LDL
<i>p</i>	Signifikanzniveau
PAQ	Abkürzung für Peripheral Artery Questionnaire
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBS	Abkürzung für Phosphat Buffered Saline
PDBu	Chemische Abkürzung für Phorbol-12,13-dinuyrat
PEG-SOD	Polyethylenglykol-superoxid-Dismutase
PMN	Polymorphkernige Neutrophile
PROM	Partientenberichtetes Ergebnismaß
PTA	Periphere transluminale Angioplastie
QALY	Abkürzung für Quality-Adjusted-Life-Years, zu deutsch sind Qualitätskorrigierte Lebensjahre gemeint
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized Controlled Trial
RECCORD	Recording Courses of Vascular Deseases
RNS	Reaktive Stickstoffspezies
RR	Riva Rocci
ROS	Reactive Oxygen Species/ Reaktiver Sauerstoffspezies
SET	Körperliche Bewegungstherapie
SF-36	Medical Outcomes Short Form 36
SGLT2	Abkürzung für Sodium-Glucose-Cotransporter 2
SIN-1	3-Morpholinosydnonimin
SMCs	Singel Molecule Conductance Surface
TASC	Transatlantischer Interdisziplinärer Konsens
TGRL	Plasmatriglyceride / triglyceridreichen Lipoproteinen
TNF- α	Tumornekrosefaktor
USPSTF	US-amerikanische Task Force für Präventivmaßnahmen
UV	Ultraviolett
VascuQoL-6	Vascular Quality of Life Survey
VCAM-1	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1
VLDL	Abkürzung für Very Low Density Lipoprotein
Vs	versus

VSMCs	Vaskuläre glatte Muskelzellen
WELCH	Walking Estimated Limitation Calculated by History
WHO	World Health Organization
WIC	Walking Impairment Questionnaire
WIFI	Englische Abkürzung für Wound, Ischemia and Foot Infection
ZnT8A	Zinktransporter-8
μM	Mirkromolar
μL	Mirkoliter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1: Relative Reduktion der basalen Gesamt-Blut (Leukozyten) ROS-Produktion als % des Wertes bei Aufnahme in den beiden Behandlungsgruppen nach drei Monaten.	53
Abbildung 4-2: Relative Reduktion der durch PDBu stimulierte ROS-Produktion als % des Wertes bei Aufnahme in den beiden Behandlungsgruppen nach drei Monaten.	53
Abbildung 4-3: Absolute Claudication Distance	55
Abbildung 4-4: Initial Claudicatio Distance.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1:Erläuterungen zum Knöchel-Arm-Index (Tendera et al., 2011)	14
Tabelle 2-2:Verbreitung von Dyslipidämien im Alter von 18 bis 79 Jahren in Deutschland (Scheidt - Nave et al., 2013).....	24
Tabelle 2-3: Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen gemäß dem BMI	25
Tabelle 2-4: Die Fontaine- und die überarbeiteten Rutherford-Klassifikationen für periphere arterielle Verschlusskrankheiten. Tabelle wurde modifiziert. Original [Periphere Verschlusskrankheit – WPGefaessmanual2016]	30
Tabelle 3-1: Überblick über verwendete technische Geräte und Software und Materialien ...	45
Tabelle 4-1: Grundlegende kategorische Merkmale der Studienpopulation	49
Tabelle 4-2: Grundlegende Labormerkmale und Entzündungsmarker in der Studienpopulation	51
Tabelle 4-3: ROS-Produktion.....	52
Tabelle 4-4: ABI, ACD und ICD bei Erst- und Nachuntersuchung (Follow-Up, FU).....	54
Tabelle 4-5: ABI, ACD und ICD bei Erst- und Nachuntersuchung in der PTA-Gruppe	54
Tabelle 4-6: ABI, ACD und ICD bei Erst- und Nachuntersuchung in der Kontrollgruppe	54

1 Einleitung

Bereits früh wurde erkannt, dass Entzündungen einen wesentlichen Anteil bei atherosklerotischen Erkrankungen darstellen (vgl. Ross 1999). Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) weisen eine hohe Inzidenz anderer atherosklerotischer Manifestationen (Koronar- und Zerebralarterien) und einen erhöhten Entzündungsstatus auf, da es sich um eine generalisierte Form der Atherosklerose handelt (vgl. Bhatt 2006). Dementsprechend weisen pAVK- Patienten eine erhöhte Mortalitätsrate auf (Norgren et al. 2007).

Eine vaskuläre Entzündung führt zur Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, sogenannten reactive oxygen species (ROS), indem sie über einen positiven Rückkopplungsmechanismus die weitere Produktion von ROS auslösen, was in der Folge zu einer endothelialen Dysfunktion und damit zu einer Aggravierung der Atherosklerose führt. (vgl. Nathan 2002), (vgl. Dopheide et al. 2015).

Die besondere Rolle inflammatorischer Prozesse und oxidativen Stresses im Progress der pAVK wurde beschrieben (vgl. Steven et al. 2017). Oxidativer Stress und Entzündungsmarker scheinen dabei mit dem Schweregrad der pAVK zu korrelieren und weisen bei Patienten mit kritischer Ischämie der Extremitäten sehr hohe Werte auf (vgl. Dopheide et al. 2012), (vgl. Dopheide et al. 2013). Patienten mit pAVK sollten je nach Schwere der Erkrankung so früh wie möglich behandelt werden. Aktuelle Leitlinien empfehlen Patienten mit Claudicatio intermittens (CI) im Rutherford Stadium eins bis drei ein konservatives Vorgehen mit bester medizinischer Behandlung und Gehtraining (vgl. Dopheide et al. 2013b). Jedoch konnte ebenfalls die Wirksamkeit einer endovaskulären Therapie auf die Linderung von Symptomen, der Gehstrecke und Lebensqualität bei Patienten mit stabiler CI gezeigt werden (vgl. Malgor et al. 2015), (vgl. Fakhry et al. 2015). Eine Intervention kann mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sein und sollte daher auf Patienten beschränkt werden, die nicht auf Bewegungstraining ansprechen oder wenn die Symptome die Aktivitäten des täglichen Lebens erheblich beeinträchtigen (vgl. Dopheide et al. 2013c).

Bewegungstraining ist bei Patienten mit CI effektiv hinsichtlich der Verbesserung von Lebensqualität und Gehstrecke. In einem vorangegangenen Projekt fanden wir eine Reduktion von oxidativem Stress durch eine Verringerung der ROS-Produktion und der Entzündungsmarker bei pAVK-Patienten unter häuslichem Bewegungstraining (vgl. Dopheide et al. 2015b). Einen deutlichen Vorteil bietet hierbei das überwachte im Vergleich zum unbeaufsichtigten Bewegungstraining (vgl. Dopheide et al. 2016). Über den Einfluss endovaskulärer Therapien, wie z.B. der transluminalen Angioplastie (PTA), kombiniert mit

Bewegungstraining auf oxidativen Stress und Inflammation bei Patienten mit pAVK ist bisher wenig bekannt.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Veränderungen proinflammatorischer Marker und des oxidativen Stressniveaus bei Patienten zu analysieren, die sich vor dem Bewegungstraining einer endovaskulären Therapie unterziehen. Ich stelle die Hypothese auf, dass die endovaskuläre Therapie es Patienten mit einer sehr begrenzten schmerzfreien Gehstrecke ermöglicht, die in Kombination regelmäßig Gefäßsport treiben zu einer Reduktion von inflammatorischen Markern und ROS-Produktion führt.

Insgesamt wurden 41 Patienten mit IC im Stadium Rutherford 3 in die Studie aufgenommen; 21 Patienten wurden mit endovaskulärer Revaskularisierung (ER) behandelt und 20 Patienten ohne ER (Kontrollgruppe). Alle Patienten wurden angeleitet, heimbasiertes Bewegungstraining durchzuführen. Die absolute und initiale Claudicationsdistanz (absolute claudication distance = ACD, initial claudication distance = ICD) sowie der Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial index = ABI), wurden gemessen. Außerdem wurde die ROS- Bildung nach Nicotinamidadenindinukleotidphosphat(=NADPH) Oxidase2- Stimulation bestimmt. Eine Nachuntersuchung erfolgte nach drei Monaten.

2 Literaturdiskussion

Dieser Abschnitt der Dissertationsschrift erläutert das Grundverständnis und einen Überblick der wichtigsten Aspekte der pAVK, Arteriosklerose, Inflammation und des Oxidativen Stresses, um die Thematik der Arbeit in den Kontext des aktuellen Forschungsstandes einzuordnen.

2.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die pAVK führt zu Stenosen oder Verschlüssen der Extremitäten versorgenden Arterien und wird in etwa 95 % der Fälle durch eine Arteriosklerose verursacht. Die verbleibenden 5 % werden hauptsächlich durch Vaskulitiden, genetische Disposition, stattgehabte Embolien oder lokale Thrombosen, Aneurysmen der unteren Extremitäten, Traumata, das „popliteale Entrapment-Syndrom“ oder eine zystische Adventitiadegeneration verursacht. Die pAVK der unteren Extremitäten kann als obstruktive arteriosklerotische Erkrankung der Arterien von der distalen Aorta bis zum Fuß mit klinischen Symptomen, Zeichen oder Abnormalitäten bei nicht-invasiven oder invasiven vaskulären Tests oder medizinischen Bildgebungstechniken definiert werden, die zu gestörtem oder beeinträchtigtem Blutkreislauf in einer oder beiden unteren Extremitäten führen. (vgl. Ulrich et al. 2019), (vgl. Hirsch et al. 2006). Die Diagnose der pAVK der unteren Extremitäten wird in der Regel durch eine ABI-Messung (= Messung des ankle-brachial-index, siehe Tabelle 1) festgestellt, die außerhalb des normalen Bereichs (0,91 –

1,39) liegt, was das Vorhandensein von Stenosen oder Verschlüssen der unteren Extremitäten bestätigt und gleichzeitig Personen mit hohem Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert (vgl. Hardman et al. 2014b), (vgl. Xu et al. 2013), (vgl. Criqui/Aboyans 2015), (vgl. Sartipy et al. 2019c).

Was bedeutet der Knöchel-Arm-Index (Synonyme: Doppler-Verschlussdruckmessung, englisch „ankel-brachial-index“(ABI)):

Definition: Systolischer RR des Unterschenkels / systolischer RR des Oberarmes

(RR=nicht invasives Meßverfahren benannt nach dessen Erfinder Scipione Riva-Rocci)

Durchführung der Messung: Im Liegen und nach zehn Minuten Ruhe wird an Oberarm und Unterschenkel mittels Blutdruckmessung und Doppler-Sonografie ermittelt, ab welchem Druck wieder Blut durch die jeweilige Arterie fließt (systolischer RR), und der Quotient der beiden Werte gebildet

Tabelle 2-1:Erläuterungen zum Knöchel-Arm-Index (Tendera et al., 2011)

Knöchel-Arm-Index Interpretation	Interpretation
> 0,9 bis 1,2	Normwert
0,75 bis 0,9	Leichte pAVK
0,5 bis 0,75	Mittelschwere pAVK
< 0,5	Schwere pAVK
> 1,3	Könnte Hinweis auf eine Mediasklerose mit starrer Gefäßwand sein

Zahlreiche Klassifikationssysteme für die pAVK wurden zu verschiedenen Zwecken entwickelt, basierend auf Symptomatik, anatomischer Krankheitsverteilung oder einer Kombination klinischer Faktoren. Eine Definition, die von der klinischen Präsentation geleitet wird, wird am häufigsten in Behandlungsalgorithmen und Leitlinien verwendet (siehe Kapitel 3 Klassifikationssysteme), wobei asymptomatische pAVK und Claudicatio intermittens (IC) unterschieden werden.

2.2 Epidemiologie der pAVK

2.2.1 Prävalenz und Inzidenz der asymptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremität

Die Bewertung und der Vergleich epidemiologischer Daten unter pAVK-Kohorten sind herausfordernd. Zunächst hängt die Diagnose der pAVK von zahlreichen methodischen Fragen ab, die von einer genauen Messung des ABI und der Berechnungsmethode

(Aboyans et al., 2012) bestimmt wird.

Weiterhin sind unterschiedliche epidemiologische Datensätze selten vergleichbar, da Studiendesign und Heterogenität in Bezug auf Alter, Studienpopulationen, Geschlechterverteilung und ethnische Zugehörigkeit variieren. Nur wenige Studien haben pAVK-Stadien klar spezifiziert und vollständig das asymptomatische Stadium adressiert.

Die Global Peripheral Artery Disease Studie jedoch aus dem Jahr 2015 schätzt die Prävalenz auf 237 Millionen Fälle von pAVK Erkrankungen weltweit, was einem relativen Anstieg von 17% gegenüber 2010 entspricht (Song et al., 2019). Die Prävalenz steigt in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen (relativer Anstieg um 22,6% gegenüber 4,5% in Ländern mit hohem Einkommen), was auch mit der Epidemiologie des Tabakkonsums, der weit verbreiteten Nutzung von Screening-Verfahren, dem demografischen Wandel und dem verbesserten Zugang zur Gesundheitsversorgung für Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusammenhängen kann. Das US-Programm zur Bewusstseinsbildung, Risikoerkennung und Behandlung von pAVK im Primärversorgungsbereich schloss etwa 7.000 Patienten im Alter von 50 bis 69 Jahren mit einer Vorgeschichte von Zigarettenkonsum oder Diabetes in der Primärversorgung ein. Bei 45% wurden neue asymptomatische pAVK-Fälle identifiziert. In einer allgemeinen Bevölkerung hatten 18% der 5.980 Personen im Alter von 50 bis 90 Jahren eine pAVK, definiert durch einen ABI $<0,9$, und 62% waren asymptomatisch (Hirsch et al., 2001). Die PANDORA-Studie schloss 9.816 Patienten mit nicht hohem kardiovaskulärem Risiko aus Italien, Belgien, Frankreich, den Niederlanden, Griechenland und der Schweiz ein. Unter diesen Personen betrug die Prävalenz der asymptomatischen pAVK im Durchschnittsalter von 64,3 Jahren 17,8% (Cimminiello et al., 2010), (Cimminiello et al., 2011b). In der Edinburgh Artery Study (1.592 Gemeinbewohnende Männer und Frauen im Alter von 55 bis 74 Jahren, die eine ABI-Messung durchliefen) hatten 9% der gescreenten Personen einen ABI $<0,90$, was mit einer pAVK konsistent war; jedoch hatten nur 15% von ihnen klassische Symptome der Claudicatio intermittens (CI) und 84% von ihnen berichteten keine Belastungssymptome in den Beinen (Fowkes et al., 1991). Die Methode zur Messung und Berechnung des ABI kann auch die beobachtete Prävalenz beeinflussen. In einer Kohorte

von Freiwilligen aus einer allgemeinen Bevölkerung im Arteriomobil-Projekt variierte die Prävalenz der pAVK je nachdem, ob der ABI-Wert auf dem höchsten oder niedrigsten gemessenen Knöchelblutdruck basierte, von 8% bis 16% (Sofer et al., 2019).

Eine noch größere Variation wurde in der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis beobachtet. Bei 6.590 Personen im Alter von 45 bis 84 Jahren und ohne offensichtliche klinische kardiovaskuläre Erkrankungen war die pAVK-Prävalenz bei Verwendung des niedrigsten Knöcheldrucks für die ABI-Messung 4,0-mal höher bei Frauen und 2,7-mal höher bei Männern im Vergleich zur Verwendung des höchsten Knöcheldrucks (Allison et al., 2009)

Frühere Studien zur Inzidenz der pAVK haben sehr unterschiedliche Inzidenzraten ergeben (3,8 bis 23,0 pro 1 000 Personenjahre). (Velescu et al., 2016).

In der prospektiv epidemiologischen getABI- Studie zum Ankle Brachial Index variierte die beobachtete Inzidenz von 25,0 bis 41,2 pro 1 000 Personenjahre, je nach verwendeter

Methode zur Definition der asymptomatischen pAVK (Lupilov et al., 2021). Die epidemiologische Hamburg City Gesundheitsstudie (HCHS) rekrutierte 10 000 Teilnehmer aus der Allgemeinbevölkerung von 2016 bis 2018. Die Prävalenz der pAVK der unteren Extremitäten unter Verwendung einer ABI-Definition von $\leq 0,9$ lag bei 24 %, und es zeigten sich eine Assoziation zwischen pAVK und zunehmendem Alter, weiblichem Geschlecht, aktivem Rauchen, Dyslipidämie, Diabetes, koronarer Herzkrankheit und kongestiver Herzinsuffizienz (Behrendt et al., 2023).

Diese widersprüchlichen epidemiologischen Beobachtungen zur Inzidenz und Prävalenz unterstreichen die Bedeutung der Verwendung einer globalen standardisierten Definition der pAVK einschließlich der Messung und Berechnung des ABI.

2.2.2 Prävalenz und Inzidenz der Claudicatio Intermittens der unteren Extremität

Die Prävalenz und Inzidenz symptomatischer pAVK wurde häufig durch Kohorten mit heterogenem Studiendesign geschätzt. Während der ABI mit objektiven Grenzwerten auch bei asymptomatischen Personen zur validen Identifizierung von pAVK verwendet werden kann, existieren für symptomatische Patienten Kriterien, wie anamnestisch durch Bewegung ausgelöste IC oder Daten von Bildgebungsverfahren. Frühere Studien verwendeten unterschiedliche Fragebögen, die entwickelt und empfohlen wurden, um IC unter klinischen und Forschungsfragestellungen mit bestimmten methodischen Einschränkungen zu identifizieren, die sich auf die Prävalenz- und Inzidenzschätzung auswirkten (Criqui et al., 1996).

Aufgrund der offensichtlichen Entwicklung von Definitionen und Methoden im Laufe der Zeit scheinen direkte Vergleiche historischer und neuerer Studien herausfordernd zu sein.

Es wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass die asymptomatische pAVK häufiger vorkommt als die symptomatische Erkrankung. In der bereits erwähnten Edinburgh Artery Study betrug die Prävalenz der IC 4,5% und war bei beiden Geschlechtern gleichermaßen verbreitet. Die Nord-Trøndelag Health Survey (HUNT-Studie), die Patienten im Alter von 20 Jahren und älter untersuchte, fand eine Prävalenz der IC in einer Teilpopulation von fast 20.000 Personen zwischen 40 und 69 Jahren von 1,1% bei Männern und 1,2% bei Frauen (Jensen et al., 2003).

In der multizentrischen deutschen Epidemiologischen Studie zum Knöchel-Arm-Index (getABI-Studie) wurde bei 6.880 Hausarztpatienten im Alter von 65 Jahren und älter eine IC, wie durch den WHO-Fragebogen bewertet, bei 3,6% der Männer und 2,3% der Frauen berichtet (Diehm et al., 2004).

Eine neuere Studie umfasste 5.080 Teilnehmer aus einer altersstandardisierten zufällig ausgewählten Bevölkerung zwischen 60 und 90 Jahren in Schweden. Unter Verwendung eines Fragebogens und der ABI-Messung betrug die Prävalenz der IC 7% (Sigvant et al., 2007).

In einer Querschnittsbefragung basierten Studie aus Indien betrug die Prävalenz der IC in einer Bevölkerung mit niedrigem Einkommen 0,7%, während die Autoren diskutierten, dass eine andere Studie aus einer vergleichbaren Region eine höhere (3,2 %) Prävalenz der IC zeigte, wenn zusätzlich die ABI-Messung verwendet wurde. Zahlreiche methodische Einschränkungen, die wahrscheinlich die Prävalenzschätzungen negativ beeinflusst haben führten zu heterogenen Schlussfolgerungen (Manjunath et al., 2018).

Unter 3,6 Millionen Personen, die sich freiwillig für ein systematisches Ultraschallscreening auf pAVK (periphere arterielle Erkrankung), Karotisstenose und abdominales Aortenaneurysma gemeldet haben, nahm der Anteil der Personen mit zwei oder mehr von Atherosklerose betroffenen Gefäßterritorien mit dem Alter zu, von 0,04% bei 40-50-Jährigen auf 3,6% bei 81-90-Jährigen (Savji et al., 2013).

2.3 Riskofaktoren und Management

2.3.1 Rauchen, Prävention, konservative und medikamentöse Entwöhnungsansätze

Zu den modifizierbaren Lebensstilfaktoren der kardiovaskulären Risikofaktoren (Nordanstig et al., 2023) zählt der Tabakkonsum als weltweit führende vermeidbare Ursache für Krankheit und Tod. Das Rauchen von Tabak ist ein wichtiger Risikofaktor für das Aufkommen und Progression der pAVK und ist mit einem erhöhten Bedarf an Revaskularisation, einem

erhöhten Risiko für chronisch-kritische Extremitätenischämie (CLTI) und Amputationen verbunden. In einer longitudinalen Registrierungsanalyse von mehr als 96.000 Patienten, die erstmals wegen symptomatischer pAVK hospitalisiert wurden, entwickelten etwa 7% der Männer und 4% der Frauen innerhalb von zehn Jahren nach der Nachuntersuchung incidente Lungenkrebs. Zusammen mit einem erhöhten Risiko für Urothelkarzinome betonen diese Ergebnisse den multifaktoriellen Schaden des Nikotinkonsums in dieser Population, da sowohl pAVK als auch spezielle Malignomarten kongruente Risikoprofile aufweisen, wobei das Rauchen einen relevanten Beitrag leistet. Patienten mit pAVK, die es erfolgreich schaffen, mit dem Rauchen aufzuhören, profitieren von verbesserten Ergebnissen, weshalb das Rauchverbot ein wichtiges Ziel für Gefäßmediziner ist. Eine geplante Raucherentwöhnungsstrategie für jeden pAVK-Patienten mit Risiko ist daher entscheidend. Selbst mündliche Ratschläge von Ärzten wurden mit einer verbesserten Einstellung in Verbindung gebracht. Viele Studien haben die Vorteile der Raucherentwöhnungsberatung bestätigt, darunter eine randomisierte Studie mit PAVK-Patienten, die entweder intensive Beratung oder minimale Intervention erhielten, die zeigte, dass Patienten in der Gruppe mit intensiver Beratung wahrscheinlicher waren, sechs Monate lang Rauchabstinenz zu erreichen im Vergleich zur Gruppe mit minimaler Intervention (21,3% vs. 6,8%, $p = .023$). Es gibt also gute Belege dafür, dass das Rauchverbot bei PAVK vorteilhaft ist. Die US-amerikanische Task Force für Präventivmaßnahmen (USPSTF) stellte auch mit hoher Sicherheit fest, dass es erhebliche Vorteile von Verhaltensinterventionen zur Raucherentwöhnung gibt. Die USPSTF empfiehlt, dass Ärzte alle Erwachsenen nach ihrem Tabakkonsum fragen, sie dazu auffordern, mit dem Rauchen aufzuhören, und Verhaltensinterventionen sowie zugelassene medikamentöse Therapien zur Raucherentwöhnung anbieten sollten. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass zusätzlich zur Beratung ein Bedarf an pharmakologischer Intervention besteht, da langfristige Abstinenz oft sowohl eine pharmakologische Intervention als auch Beratung erfordert. Eine solche Intervention umfasst die Nikotinersatztherapie, Vareniclin oder Bupropion. Metaanalysen sowie eine große randomisierte kontrollierte Studie zeigen, dass diese Medikamente im Vergleich zu Placebo wirksamer sind, um die Raucherentwöhnung über sechs Monate oder länger zu unterstützen. Wichtig ist, dass die Wirkstoffe bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sicher erscheinen. Es gibt viele Formen der Nikotinersatztherapie, von denen jede ihre eigenen Vor- und Nachteile hat. Dazu gehören Nikotinpflaster (am wenigsten störend, aber die Dosis kann während des Tages nicht verändert werden), Kaugummi oder Lutschtabletten (man kann 15 Minuten vorher nicht essen, schwierig bei Gebiss zu verwenden), Inhalator (am beliebtesten, da er das Rauchen einer Zigarette nachahmt) und Nasenspray (kann die Nasenschleimhaut reizen). Die Auswahl kann mit dem Patienten besprochen werden. Obwohl nicht harmlos, ist es wahrscheinlich viel weniger schädlich als das Rauchen von Tabak. Während neuere, modifizierte Risikoprodukte

wie elektronische Verdampferzigaretten und erhitzte Tabakprodukte, die Verbrennung vermeiden (hitzebeständige Zigaretten), eindeutig mit einem insgesamt erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind, scheint das durchschnittliche Risiko bei diesen Produkten im Vergleich zum herkömmlichen Zigarettenrauchen geringer zu sein, und diese Alternativen können daher als Zwischenlösung zu herkömmlichen Zigaretten in Risikomodifizierungsstrategien verwendet werden, die letztendlich auf vollständige Nikotinabstinenz abzielen. Bupropion ist ein Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Wenn es allein oder zusätzlich zur Nikotinersatztherapie verwendet wird, führt Bupropion zu höheren Raten an Raucherentwöhnung nach zwölf Monaten im Vergleich zu Placebo oder NRT allein. Bupropion ist für einen 12-wöchigen Kurs zugelassen, aber eine Behandlung über 12 Monate reduziert die Rückfallrate. Kombinationstherapie mit Nikotinplastern und Bupropion ist wirksamer als jede Therapie allein. Bupropion wurde auch in Kombination mit Vareniclin untersucht und zeigt in den ersten Monaten deutlich mehr Raucherentwöhnung. Vareniclin ist ein partieller Agonist der α -4- und β -2-nikotinischen Acetylcholinrezeptoren. Es ist das wirksamste Hilfsmittel zur Raucherentwöhnung. Randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass es wirksamer ist als Placebo, Bupropion und Nikotinpflaster, um die Abstinenzraten nach drei Monaten zu verbessern. Vareniclin erhöht nicht das Risiko von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen. Allerdings wurde es im Juni 2021 von der Herstellerfirma Pfizer vom Markt genommen, aufgrund der enthaltenden Nitrosaminine, die potentiell krebserregend sein könne (entnommen aus einer Pressemitteilung der Pharmazeutischen Zeitung vom 25.05.2021) Allerdings setzt die WHO 10/2021 neben Bupropion auch Vareniclin auf die Liste der unverzichtbaren Arzneimittel (entnommen aus einer Pressemitteilung der DAT.online = unabhängige pharmazeutische Informationen für Wissenschaft und Praxis der Deutschen Apotheker-Zeitung).

2.3.2 Metabolisches Syndrom

Zunächst möchte ich den Begriff des metabolischen Syndroms definieren, um im Weiteren Missverständnisse und Redundanz zu vermeiden.

Es handelt sich bei diesem Syndrom um ein Konglomerat eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsels, hier im speziellen den Diabetes mellitus (=D.m.), Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Adipositas.

Die Internationale Diabetes Federation (IDF) hat das metabolische Syndrom mit konkreten Laborparametern definiert, sodass ich im Folgenden nicht näher auf die einzelnen Werte eingehen werden, sondern mich auf diesen Abschnitt beziehe:

- 1) Stammbetonte Adipositas mit Taillenumfang von ≥ 80 cm (Frauen) bzw. ≥ 94 cm (Männer) sowie
- 2) Zusätzlich zwei der vier folgenden Faktoren:
 - a. erhöhte Triglyceride: ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
 - b. erniedrigtes HDL-Cholesterin: Frauen: < 50 mg/dL (1,29 mmol/L), Männer: < 40 mg/dL (1,03 mmol/L)
 - c. erhöhten Blutdruck: Systolisch ≥ 130 mmHg oder Diastolisch ≥ 85 mmHg
 - d. Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) oder Diabetes mellitus Typ 2

Erweiterte Kriterien sind Hyperurikämie, gestörte Fibrinolyse, Mikroalbuminurie, Hyperandrogenämie (bei Frauen).

(Metabolisches Syndrom, o. D.)

2.3.2.1 Diabetes mellitus, Prävention, konservative und medikamentöse Therapien

Es gibt vier Typen des Diabetes mellitus, die in den aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) differenziert werden. Ich beschränke mich aufgrund meiner Thematik auf den Typ-1-Diabetes (Folge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion mit Diabetes-assoziierten Antikörpern), selten: idiopathisch. Als zweiten den Typ-2-Diabetes (aufgrund eines progressiven Verlusts der Insulin-Sekretion der BetaZelle, häufig auf dem Boden einer Insulinresistenz bei Übergewicht oder Adipositas).

Die Diagnose eines Diabetes basiert auf der klinischen Symptomatik und der Blutzuckermessung im Plasma. In Zweifelsfällen können weitere Parameter für die Diagnosestellung bzw. die Differenzierung des Typ-1-Diabetes herangezogen werden. Dazu zählen: 1. ein oraler Glukosetoleranztest, 2. eine HbA1c-Bestimmung und 3. der Nachweis von Diabetes-assoziierten Autoantikörpern (Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase-65 (GADA), Insulinoma-assoziiertes Antigen-2 oder Tyrosinphosphatase IA2 (IA-2A), Zinktransporter-8 (ZnT8A), Insulin (IAA), sowie Inselzellantikörper [ICA]).

Für die Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes kann neben der klinischen Symptomatik die Nüchternblutzuckermessung, der 2-Stundenwert im Glucosebelastungstest oder der HbA1cWert herangezogen werden [International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2022].

Die Prävention des Typ 1 D.m. ist aufgrund der Genese nicht möglich, hier gilt, das frühzeitige erkennen und die Einstellung der passenden Insulintherapie.

Es existieren bereits aufgrund der erhöhten Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen, gut implementierte Screeningtools im ambulanten Bereich (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle Des Diabetes Mellitus Im Kindes- und Jugendalter, 2023).

Grundsätzlich bestehen unterschiedliche Therapieansätze in Abhängigkeit des Typus der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Zusammengefasst gilt bei D.m. Typ 1 eine Therapie mit Insulin als obligatorisch aufgrund der mangelnden Produktion des Hormons aus verschiedenen Gründen, um schwere Ketoazidosen zu vermeiden.

Dem D.m. Typ 2 unterliegen aufgrund seiner Vielfältigkeit der Ursachen unter anderem folgende Therapieansätze:

- Zunächst werden Life-Style-Veränderungen vorgeschlagen, die natürlich an eine hohe Adhärenz des Patienten geknüpft sind, beispielsweise die Anpassung einer Diät
- Gewichtsreduktion
- Sportliche Aktivität
- Adjunktive Therapie mit Metformin, SGLT2-Inhibitoren und anderen Medikamenten

Beide Typen sollten jedoch von einem multidisziplinärem Team kollaborativ therapiert werden:

- Regelmäßige Kontrollen im Rahmen des Disease-Management-Programms (kurz DMP)
- Anleitung zur kontinuierlichen Glukosemessung
- Ernährungsberatung
- Einbindung von Angehörigen im Falle einer diabetischen Entgleisung

Ernährungsumstellungen können durch Aufklärung, Ernährungsbewertung, Selbstüberwachung, Motivation und Ermutigung erfolgen (Mahé et al., 2010), (Lee et al., 2016), (Van Horn et al., 2016).

Die Reduktion von Adipositas, hohem Cholesterinspiegel, Hypertonie und Diabetes durch Ernährungsumstellung wirkt sich auf kardiovaskuläre Erkrankungen und ihre Risikofaktoren aus (López-Laguna et al., 2018), (Tharrey et al., 2018), (Nordanstig et al., 2023b), (Sotos-Prieto et al., 2015). Ernährungsumstellungen können durch Aufklärung, Ernährungsbewertung, Selbstüberwachung, Motivation und Ermutigung erfolgen. (Mahé et al., 2010b), (Lee et al., 2016b), („Correction To: Recommended Dietary Pattern To Achieve Adherence To The American Heart Association/American College Of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From The American Heart Association“, 2016). Für übergewichtige und adipöse Menschen wird eine Gewichtsreduktion empfohlen. Ein wünschenswerter Body-Mass-Index liegt bei 18,5 – 24,9 kg/m². Ein erhöhtes kardiovaskuläres

Risiko ist bei einem BMI > 30,0 kg/m² nachgewiesen (Visseren et al., 2022). Eine andere Studie verknüpfte eine geringe Aufnahme der mediterranen Ernährung, gemessen durch einen selbstverwalteten, validierten Fragebogen zur Nahrungsmittelfrequenz, mit asymptomatischer pAVK, wobei die Probanden adipöser waren (Mattioli et al., 2017).

In einer multizentrischen, randomisierten, primärpräventiven Studie, wurden die langfristigen Auswirkungen mediterraner Ernährung auf das Risiko für „major adverse cardiac events“ (MACE) in einem Kollektiv von 7 447 Patienten untersucht. Im mittleren follow-up von 4,8 Jahren betrug die Hazard Ratio (HR) 0,70 (95% CI 0,53 – 0,91) für eine mediterrane Diät mit extra nativem Olivenöl im Vergleich zur Kontrollgruppe für eine mediterrane Diät, die mit Nüssen ergänzt wurde, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Martínez-González et al., 2015b).

Das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus sind eng mit dem Auftreten von asymptomatischer pAVK assoziiert (Hirsch et al., 2001b) und die Einstellung des D.m. stellt einen entscheidenden Faktor im Progress der Erkrankung dar. Tatsächlich sind D.m. und Nikotinabusus die entscheidenden mit der Entwicklung von pAVK assoziierten Risikofaktoren (Fowkes et al., 2013).

Zusammenfassend gilt die Empfehlung, dass für Patienten mit pAVK der unteren Extremitäten ein Screening auf metabolisches Syndrom (D.m, Hypertonie, Dyslipidämie, Adipostas) durchgeführt werden sollte, gefolgt von einer optimalen Behandlung der Risikofaktoren, um einen Progress der Erkrankung der unteren Extremitäten zu reduzieren, sowie das gesamtvaskuläre Risiko zu verringern.

2.3.2.2 Hypertonie, Prävention, konservative und medikamentöse Therapien

Hypertonie ist mit der Entwicklung und Progression der Atherosklerose sowie mit ungünstigen Langzeit-Ergebnissen verbunden (Bavry et al., 2010) (Feringa et al., 2006), (Östergren, 2004), (Otterstad & Sleight, 2001), (Yusuf et al., 2000), (Yusuf et al., 2008), (Furberg et al., 2002). In Übereinstimmung mit Beobachtungen bezüglich lipidsenkender Medikamente legen internationale Daten nahe, dass die Verschreibungsrate von antihypertensiven Medikamenten erheblich niedriger ist als empfohlen (Geldsetzer et al., 2019), (Zeng et al., 2019).

Neben Lebensstilberatung, einschließlich verminderter Bewegungsarmut und Ernährungsgewohnheiten, die das kardiovaskuläre Risiko und die Prävalenz von Hypertonie reduzieren können, (Piepoli et al., 2016), (He et al., 2013), (Gay et al., 2016), (Roerecke et al., 2017) sollte eine Pharmakotherapie gemäß den Leitlinien mehrerer Gesellschaften zur Behandlung von Hypertonie eingeleitet werden (Williams et al., 2018).

Der gestufte Ansatz, der von den Leitlinien mehrerer Gesellschaften empfohlen wird, enthält idealerweise eine Kombinationstherapie mit einer einzelnen Pille mit einer niedrigen Dosis

(z. B. Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor oder Angiotensin-Rezeptorblocker plus Dihydropyridin-Calciumkanalblocker), gefolgt von einer Kombination mit einer vollen Dosis in einem nachfolgenden Schritt. Eine weitere Eskalation kann durch Zugabe eines thiazidähnlichen Diuretikums in Betracht gezogen werden (Unger et al., 2020). Bei der Verwendung von festen Kombinationspräparaten ist jedoch Vorsicht geboten, da diese bei Verschreibung zur Erreichung der deutlich gesenkten Blutdruckbehandlungsziele, die in den neuesten Leitlinienempfehlungen festgelegt sind, unerwünschte Nebenwirkungen verursachen können. Da es Hinweise auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit pAVK gibt, können Betablocker in jedem Schritt hinzugefügt werden, wenn eine spezifische Indikation vorliegt (z. B. Herzinsuffizienz, Angina, Vorhofflimmern). (Diehm et al., 2011), (Khouri et al., 2016), (Espinola-Klein et al., 2011b).

Wir empfehlen unseren Patienten, den Blutdruck auf $\leq 120 - 129/80$ mmHg bei Patienten unter 70 Jahren und auf $\leq 130 - 139/80$ mmHg bei Patienten ab 70 Jahren zu senken, um das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse zu reduzieren (Unger et al., 2020b), (Lewington et al., 2002), (Williams et al., 2018b).

Die aus den unten zitierten Empfehlungen zeigen, dass die antihypertensive Pharmakotherapie einem gestuften Ansatz folgen sollte. Einschließlich Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer) oder Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) plus Dihydropyridin-Calciumkanalblocker idealerweise als Single-Pill-Kombination oder Full-Dose-Kombination. Eine Eskalation sollte durch Zugabe eines thiazidähnlichen Diuretikums im letzten Schritt erfolgen. (Yusuf et al., 2000b), (Yusuf et al., 2000c), (Unger et al., 2020c).

2.3.2.3 Dyslipoproteinämie, Prävention, konservative, medikamentöse und Therapie

Eine kurze Definition habe ich bereits bei im Abschnitt 2.3.2 Metabolisches Syndrom angefügt. Zusammengefasst handelt es sich bei Dyslipoproteinämie um laborchemische Abweichungen von den Normwerten. In dieser Arbeit möchte ich mich auf die Hyperlipoproteinämie (kurz HLP) beschränken, die ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt.

Tabelle 2-2: Verbreitung von Dyslipidämien im Alter von 18 bis 79 Jahren in Deutschland (Scheidt-Nave et al., 2013)

Verbreitung von Dyslipidämien im Alter von 18 bis 79 Jahren in Deutschland	♀	♂
Erhöhtes Serum-Gesamtcholesterin ≥ 190 mg/dL	60,5 %	56,6 %
Stark erhöhtes Gesamtcholesterin von ≥ 240 mg/dL	20,3 %	17,9 %
Erniedrigter HDL-Cholesterinwert ≤ 40 mg/dL	3,6 %	19,3 %
Gesamtcholesterin ≥ 190 mg/dL oder ärztliche Diagnose einer Fettstoffwechselstörung	65,7 %	64,5 %

Das meist verbreitetste Stufenschema zur Therapie um die Reduktion von Komplikationen zu verhindern (siehe auch Punkt 2.7 Atherosklerose) weist die nachfolgend aufgeführten Maßnahmen auf:

- 1) Lebensstilveränderung (sind im Abschnitt Adipositas detailliert erklärt 2.3.2.4 Adipositas erläutert)
- 2) Medikamentöse Therapie (Statine, Fibrate, Icosapent-Ethyl, Bempedoinsäure)
- 3) Technische Verfahren, wie beispielsweise die Lipid-Apharese
 - Die Apharese reduziert atherogene Lipoproteine (LDL, VLDL, Lp(a))
 - Vorraussetzungen müssen gründliche geprüft werden und sollten erst bei Ausschöpfung bzw. Unverträglichkeit der o.g. Maßnahmen unter Punkt eins und zwei zum Einsatz kommen

2.3.2.4 Adipositas, Prävention, konservative, medikamentöse und bariatrische Therapie

Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Beurteilungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation ist der Körpermassenindex [Body Mass Index (BMI)]. Der BMI ist der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2). Übergewicht ist definiert als BMI 25-29,9 kg/m^2 , Adipositas als BMI ≥ 30 kg/m^2 (Tabelle 2-3). (Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS, 2022).

Tabelle 2-3: Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen gemäß dem BMI

Diese Tabelle wurde eigenständig angepasst und ist den Leitlinien für Adipositasbehandlung entnommen

Kategorie	BMI [kg/m ²]	Risiko für Folgeerkrankungen
Untergewicht	< 18,5	Niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	36 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Welche Präventionsmaßnahmen besonders geeignet und effektiv sind, gibt es vergleichsweise wenige valide Untersuchungen. Die zu diesem Thema vorhandenen Studien sind nicht ausreichend belastbar, um konkrete Empfehlungen zur Art der Präventionsmaßnahmen zu formulieren. Grundsätzlich erscheint ein Lebensstil mit regelmäßiger körperlicher Bewegung und bedarfsgerechter Ernährung sinnvoll zu sein, um eine Dyslipoproteinämien zu verhindern.

Grundpfeiler der konservativen Therapien sind zusammenfassend eine ausgewogene Ernährung (beispielsweise die mediterrane Kost), Bewegungstherapie, Verhaltenstherapie bei Essstörungen und Gewichtsreduktionsprogramme, die von vielen Krankenkassen unterstützt werden.

Zudem gibt es medikamentöse Therapien. Diese sollte keine primäre Behandlungsform von Übergewicht und Adipositas sein, da durch Änderung der Ernährung und der Bewegung das Körpergewicht reduziert werden kann. Medikamente kommen erst zum Einsatz, wenn durch Lebensstiländerungen keine oder eine unzureichende Gewichtsabnahme erzielt wird.

In schweren Fällen von extremer Adipositas und dem Versagen konservativer Maßnahmen kann eine chirurgische Therapie erwogen werden. Ziel eines adipositaschirurgischen Eingriffs ist vorwiegend die Verbesserung von Komorbiditäten und die Steigerung der Lebensqualität. Details zur bariatrischen Chirurgie sind der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. (S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und Metabolischer Erkrankungen, 2018)

2.4 Klinische Manifestation der pAVK

Die klinischen Aspekte werden im Kapitel 2.1., 2.4.1. und im Kapitel 3.3. detailliert erläutert.

2.4.1 Spezifische Aspekte der Therapie bei asymptomatischer pAVK

Unser Ziel in der klinischen Medizin und der kardiovaskulären Forschung bewegen sich in Richtung Verbesserungen der Risikostratifizierung und präventiven Medizin. Die asymptomatische pAVK weist eine lange subklinische Phase auf, die leicht durch ABI-Messungen oder die Beurteilung der Plaquebelastung der Femoralarterie mittels Duplexsonographie erkannt werden kann. Die Bewältigung der asymptomatischen pAVK stellt jedoch eine Herausforderung dar. Es handelt sich um eine wenig untersuchte, wachsende Gruppe mit einem hohen Risiko für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse sowie einer ähnlichen Gesamtmortalitätsrate wie vor drei Jahrzehnten berichtet. Die Inkonsistenz in der Praxis kann durch das Fehlen direkter Beweise für Patientenvorteile durch Lebensstilinterventionen und medizinische prophylaktische Behandlung aus Studien, die sich speziell mit asymptomatischer pAVK befassen, erklärt werden. Darüber hinaus führt die breite Palette kardiovaskulärer Risiken in der heterogenen Gruppe der asymptomatischen pAVK zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich potenziell vorteilhafter präventiver Maßnahmen und Behandlungen (Sartipy et al., 2019b), (Aboyans et al., 2012b), (Mahé et al., 2021).

Ich halte diesen Teil der Arbeit bewusst kurz, da es grundsätzlich um die Implementierung von flächendeckenden Screeningtools, sowie die Behandlung und Optimierung der im vorherigen Kapitel erläuterten Risikofaktoren der pAVK geht.

2.4.2 Therapie der Claudicatio intermitens und allgemeine Behandlungsansätze

Neben pharmakologischen Interventionen (= Behandlungsstrategien, die den Einsatz von Medikamenten zur Vorbeugung, Linderung oder Kuration der Krankheit dienen) gibt es mehrere potenziell wirksame Behandlungsoptionen, die auf die Symptome der IC abzielen, d.h. körperliche Bewegungstherapie, endovaskuläre und chirurgische Revaskularisierung. Ein kostengünstiger Ansatz ist die körperliche Bewegungstherapie, sie ist nicht-invasiv und weist ein ebenso günstiges Sicherheitsprofil auf, während invasive Behandlungsoptionen üblicherweise Symptomlinderung bieten, jedoch eine begrenzte Haltbarkeit aufweisen können. In Übereinstimmung mit früheren Leitlinien wird empfohlen, dass Patienten mit pAVK in einem schrittweisen Behandlungsansatz behandelt werden sollten, um die individuelle Nutzen-Risiko-Bilanz zu verbessern. Ein schrittweiser Behandlungsansatz bedeutet, dass die Erstlinien-Behandlungsstrategie bei IC auf dem Management der Risikofaktoren und der besten medizinischen Behandlung neben geeigneten körperlichen Bewegungstherapie-Maßnahmen basieren sollte, während Revaskularisationsverfahren für einen potenziellen

sekundären Behandlungsschritt reserviert sein sollten und nur bei geeigneten Patienten durchgeführt werden sollten, bei denen sich der Zustand unter konservativer Behandlung nicht wesentlich verbessert. Die Ziele schrittweiser Behandlungsansätze sind die Reduzierung des Komplikationsrisikos im Zusammenhang mit invasiven Behandlungen und die Verbesserung der Gesamtkosten-Effektivität. Es ist wichtig, eine solche schrittweise Managementstrategie sowohl bei Patienten mit neu aufgetretenen IC-Symptomen als auch bei Patienten in Betracht zu ziehen, die nach einem fehlgeschlagenen Revaskularisierungsversuch eine rezidivierende IC-Symptomatik aufweisen (Gerhard-Herman et al., 2017), (Mazari et al., 2011)

In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) wurden 178 IC-Patienten mit femoropoplitealen Läsionen entweder einer körperlichen Bewegungstherapie (SET=supervised exercise training, zu deutsch supervidiertes/ überwachtes Bewegungstraining), einer perkutanen transluminalen Angioplastie oder einer Kombination aus beidem zugeteilt. Die Kosten der Versorgung, die Lebensqualität, die QALY (qualitätskorrigierten Lebensjahre) und klinische Outcome-Maßnahmen wurden während eines Jahres Follow-up erhoben. Obwohl alle Behandlungsoptionen klinisch wirksam waren, wurde gezeigt, dass SET als Erstlinientherapie im Vergleich zu primärer endovaskulärer Intervention oder einer Kombination aus beidem im britischen Gesundheitssystem die kosteneffektivste Option war (Kosten pro QALY £6,147 vs. £11,777 vs. £10,649) (Mazari et al., 2011b). Die IRONIC-Studie randomisierte Patienten mit IC und aortoiliakalen oder femoropoplitealen Läsionen entweder zu einer primären Revaskularisierungsstrategie und strukturierter nicht überwachter Bewegungstherapie oder nur strukturierter nicht überwachter Bewegungstherapie. Nach einem und zwei Jahren zeigte sich, dass eine primäre Revaskularisierungsstrategie zu einer höheren HRQoL (Health-Related Quality of Life) und Gehstrecke führten (Mazari et al., 2011b), (Nordanstig et al., 2016) während diese beobachteten Unterschiede beim fünfjährigen Follow-up verloren gingen (Djerf et al., 2020). Die CLEVER-Studie wies 111 pAVK-Patienten mit moderater bis schwerer Claudicatio intermittens aufgrund einer Aorto-Iliakal-Stenose SET, endovaskuläre Behandlung oder beste medizinische Behandlung zu. Aus gesellschaftlicher US-Perspektive betrug das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis für die endovaskuläre Behandlung vs. SET nach fünf Jahren 122.600 USD pro QALY (Reynolds et al., 2014). Vergleichbare Ergebnisse zugunsten von SET als Erstlinientherapie wurden von anderen beobachtet, wobei die Kosten pro QALY variieren (Spronk et al., 2008), (Fokkenrood et al., 2014), (Fakhry et al., 2021), (Hageman et al., 2017), (Treesak et al., 2004), (De Vries et al., 2002). In der vorzeitig beendeten SUPER-Studie (n = 240, von geplanten 400), die die Stentimplantation in der Iliakalarterie mit SET verglich, wurden nach einem Jahr vergleichbare Ergebnisse zwischen den Behandlungen in Bezug auf die Laufbandgehwegstrecke und die krankheitsspezifische HRQoL beobachtet

(Koelemay et al., 2022). Kürzlich ergab eine Post-hoc-Kosten-Nutzen-Analyse von 206 IC-Patienten derselben Studie, dass die endovaskuläre Rekanalisation von Läsionen im Iliakalsegment leicht kosteneffektiver war als SET, aber die Autoren die klinische Relevanz aufgrund der geringen beobachteten Unterschiede und der relativ hohen Kosten für die endovaskuläre Therapie als primäre Behandlungsmethode in Frage stellten (Van Reijen et al., 2022). Ein schrittweiser Behandlungsansatz wurde in den Niederlanden umfassender untersucht, wo SET in einer gemeindebasierten Umgebung organisiert ist. Es wurde vermutet, dass eine höhere Einhaltung eines gestuften Behandlungsansatzes zu niedrigeren Raten von Gliedmaßen-Revascularisierungen führen würde. Unter Verwendung von Krankenversicherungsansprüchen wurden (Staffa et al., 2002). 504 pAVK-Patienten nach primärer Behandlung eingeschlossen und verglichen. Im Laufe der Zeit, zwischen 2013 und 2017, stieg die Einhaltung des gestuften Behandlungsansatzes auf 87 %. Patienten, die eine primäre endovaskuläre Behandlung erhielten, hatten ein höheres Risiko für sekundäre Interventionen als diejenigen, die zuerst SET erhielten (multivariable HR 1,44; 95%-CI 1,37 bis 1,51; $p < 0,001$). Etwa 83 % der Patienten in der primären SET-Gruppe blieben bis zu fünf Jahren Follow-up frei von Revascularisierungen (Jansen et al., 2020).

Es sei darauf hingewiesen, dass ein gestufter Behandlungsansatz durch die Verfügbarkeit adäquater SET-Programme beeinträchtigt sein kann. Darüber hinaus werden aufgrund von Begleiterkrankungen nicht alle Patienten in der Lage sein, SET durchzuführen. Zudem ist die Infrastruktur an Angeboten nicht ausreichend an den Bedarf angepasst. Für Menschen mit eingeschränkter Mobilität aus ganz unterschiedlichen Gründen stehen beispielsweise Alternativen, wie Fuß- und Zehenbewegungen, Knöchelrotationen, Beinstreckungen, Oberschenkelklemmen Arm- und Handübungen um die Durchblutung in den oberen Extremitäten zu fördern. Diese Übungen können dabei helfen, die muskuläre Ausdauer zu verbessern, die Flexibilität zu erhöhen und insbesondere die vaskuläre Gesundheit durch eine bessere Blutzirkulation zu unterstützen. Sie sind ein wesentlicher Bestandteil eines umfassenden Gesundheits- und Bewegungsprogramms für Personen, die aufgrund verschiedener Umstände auf Übungen im Sitzen angewiesen sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das therapeutische Management der CI, neben der initialen Optimierung aller kardiovaskulären Risikofaktoren, ein strukturiertes Gehtraining sowie regelmäßige angiologische Evaluationen umfasst und ebenso die endovaskuläre Intervention, endochirurgische Verfahren sowie die Detektion und das Management potenzieller Komplikationen beinhaltet.

2.5 Klassifikationssysteme

2.5.1 Allgemeine Überlegungen

Klinische Klassifikationssysteme für die pAVK umfassen Klassifikationen, die entweder das gesamte Spektrum der beschreiben oder sich auf Werkzeuge konzentrieren, die sich auf die weitere Unterteilung eines bestimmten pAVK-Stadiums konzentrieren. Klassifikationen basieren entweder auf klinischen Symptomen und Zeichen, auf der Schwere und Ausdehnung vaskulärer Läsionen, wie sie durch medizinische Bildgebung festgestellt werden, oder auf Kombinationen davon (Hardman et al., 2014c) Die traditionellen Klassifikationssysteme beziehen sich auf das gesamte Spektrum der pAVK und werden weitgehend in der täglichen klinischen Praxis verwendet. Obwohl derzeit kein einzelnes und allgemein akzeptiertes Klassifikationssystem für pAVK vorhanden ist, wird Ärzten, die mit unserem Patientienklientel arbeiten, dennoch empfohlen, mit den verschiedenen Bewertungssystemen vertraut zu sein. Trotz Mängel werden die Fontaine- und Rutherford-Klassifikationen nach wie vor umfassend in der täglichen Praxis verwendet, und das Klassifikationssystem des Transatlantischen Interdisziplinären Konsens (TASC II) wird weit verbreitet eingesetzt, um klinische Entscheidungen über die vorrangigen invasiven Behandlungsmodalitäten (d. h. endovaskulär oder offene Chirurgie) zu leiten. Die wichtigsten Elemente der verschiedenen Klassifikationen wurden auch in einem relativ oft verwendeten publizierten Konsensvorschlag von VASCUNET und dem Internationalen Konsortium vaskulärer Register zur Aufzeichnung in prospektiven Registern (Behrendt et al., 2018) vorgeschlagen. Ich habe im Folgenden eine Darstellung der gängigsten Klassifikationssysteme zusammengestellt, jedoch ist die Evidenz derzeit unzureichend, um klare Empfehlungen zur Verwendung der verschiedenen verfügbaren Bewertungssysteme zu geben.

2.5.2 Die Fontaine-Klassifikation

Die älteste Taxonomie stellt die Fontaine-Klassifikation (1954) dar, welche sich auf klinische Symptome fokussiert und einen weitreichenden Einsatz in der Routinepraxis findet (Behrendt et al., 2018b). Diese Klassifikation verlässt sich ausschließlich auf klinische Symptome und bietet keine objektiven Maßnahmen, außer der maximalen Gehstrecke im Stadium II. Dennoch fungiert sie als Leitfaden in der primären Gesundheitsversorgung und kann die Diktion bezüglich konservativer oder invasiver Therapieoptionen beeinflussen.

Klinische Einteilung nach Fontaine:

pAVK im Stadium I:

Keine Gehstreckenminderung bei Nachweis einer pAVK

pAVK im Stadium IIA:

Nur geringe Gehstreckenminderung zwischen 200-1000m

pAVK im Stadium IIB:

Relevante Gehstreckenminderung unter 200m

pAVK im Stadium III:

Schmerzen in Ruhe (CAVE: Kritische Extremitätenischämie!)

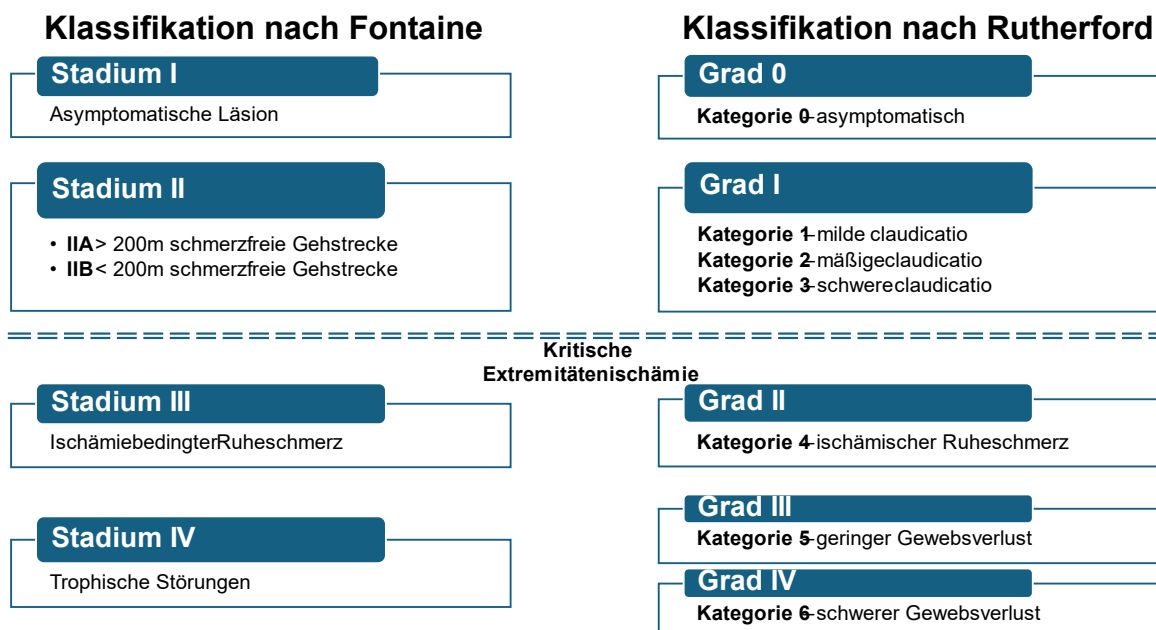
pAVK im Stadium IV:

Ulcera oder Nekrosen (CAVE: Kritische Extremitätenischämie!)

2.5.3 Die Rutherford-Klassifikation

Rutherford veröffentlichte seinen Vorschlag für eine pAVK-Klassifikation im Jahr 1986, und sie wurde 1997 überarbeitet (Rutherford et al., 1997). Seine Systematik integriert ebenfalls die klinischen Symptome der Patienten, ergänzt jedoch objektiverbare Indikatoren, die mittels nicht-invasiver Methoden wie Dopplermessungen, dem Knöchel-Arm-Index, dem Laufbandtest, der reaktiven Hyperämie und der Pulsvolumenaufzeichnungen ermittelt werden. Diese Klassifikation findet sowohl in klinischen Settings als auch in der Forschung breite Anwendung und erleichtert die Identifizierung geeigneter Therapieansätze für Patienten mit pAVK.

Tabelle 2-4: Die Fontaine- und die überarbeiteten Rutherford-Klassifikationen für periphere arterielle Verschlusskrankheiten. Tabelle wurde modifiziert. Original [Periphere Verschlusskrankheit – WPGefassmanual2016]



2.5.4 Die Klassifikation des Transatlantischen Interdisziplinären Konsenses (TASC II)

Das überarbeitete Dokument des Transatlantischen Interdisziplinären Konsenses (TASC II, 2007) hatte zum Ziel, Richtlinien für sämtliche Arten von arteriellen Erkrankungen der unteren Extremitäten, inklusive pAVK, erstellen (Norgren et al., 2007c). Insbesondere wurde die vorgeschlagene Klassifikation der pAVK durch die TASC-II-Autoren als Wegweiser im Entscheidungsprozess zur Wahl der geeigneten invasiven Behandlung für pAVK-Patienten betrachtet. Diese Klassifikation wurde anhand der patho-anatomischen Lage und dem Gesamtumfang der atherosklerotischen Läsionen, wie sie mittels vaskulärer Bildgebung ermittelt wurden (Läsionslänge, Stenosegrad, Vorhandensein von Verschlüssen), definiert. Die arteriellen Läsionen wurden in vier Kategorien (A, B, C, D) unterteilt, wobei die bevorzugte Behandlungsmethode (z. B. endovaskulär oder offene Revaskularisierung) mit diesen Kategorien verknüpft wurde. Ursprünglich umfasste die Klassifikation das aorto-iliakale und das femoropopliteale Segment, doch später wurde das infrapopliteale Segment in einer Aktualisierung der Klassifikation im Jahr 2015 einbezogen. Die Genauigkeit der Klassifikation im infrapoplitealen Bereich wurde aufgrund einer vergleichsweise geringen Übereinstimmung zwischen Beobachtern bezüglich der Auswahl eines einzelnen Zielgefäßes, was eine Grundvoraussetzung für die Klassifizierung nach TASC II im infrapoplitealen Bereich ist in Frage gestellt. Die Idee, den TASC II zur Verknüpfung eines bestimmten Ausmaßes und Schweregrads der Erkrankung mit einer bevorzugten Behandlungsmethode zu verwenden, wurde jedoch durch die raschen Fortschritte in der endovaskulären Technik in den letzten Jahren weitgehend behindert. Nichtsdestotrotz bleibt diese Klassifikation eines der am weitesten verbreiteten patho-anatomischen Klassifikationssysteme für pAVK. (Norgren et al., 2007c)

2.5.5 Weitere Klassifikationssysteme für periphere arterielle Verschlusskrankheiten

Das Bollinger-Klassifikationssystem konzentriert sich auf die anatomische Lage und den Umfang von chronischen atherosklerotischen Stenosen und Verschlüssen der unteren Extremitäten. Dieses System basiert auf einer additiven Punktzahl, die angiografisch gemessen wird: Die Schwere (Grad der Stenose, Verschluss) und die Länge der Läsionen werden von der infrarenalen Aorta bis zu den cruralen Gefäßen bilateral festgehalten. („Klassifikationssysteme für Periphere Arterielle Erkrankungen“, 2015)

Die American Medical Association entwickelte Kriterien für die Feststellung einer Beeinträchtigung der unteren Extremitäten für die Behörden basierend auf einem Fragebogen zu Symptomen und Befunden der körperlichen Untersuchung. Diese Klassifikation umfasst symptomatische atherosklerotische Patienten und auch venöse Erkrankungen, hat jedoch keine weite Akzeptanz gefunden (Mehta et al., 2016)

Es existieren weitere aktuelle und wichtige Klassifikationssysteme für pAVK, aber diese sind nur für Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLI) oder Populationen mit Diabetes und diabetischem Fußsyndrom relevant und werden daher in diesen Leitlinien nicht diskutiert (z. B. das Angiosom-Konzept, die Wiffl-Klassifikation der Society for Vascular Surgery, die Klassifikation der University of Texas und das Globale Anatomische Staging-System [=GLASS], wie es von den Globalen Gefäßleitlinien vorgeschlagen wurde (Wijnand et al., 2021) Patientenberichtete Ergebnismaße zur Beurteilung der Schwere der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. (Behrendt et al., 2022)

Wie bereits eingangs erwähnt implizieren traditionelle klinische Werkzeuge zur Bestimmung der pAVK-Schwere objektive Gehfähigkeit, klinische Klassifikationssysteme, verschiedene Bildgebungsverfahren und physiologische Messungen. Solche Ergebnisse haben inhärente Einschränkungen, da sie nicht vollständig die eigene Wahrnehmung des Patienten über die alltägliche körperliche Fähigkeit, Schmerzen und Unbehagen oder die sozialen und emotionalen Auswirkungen der IC im täglichen Leben erfassen (Nehler et al., 2003), (Aber et al., 2018). Diese essentiellen Bereiche des IC-Managements können mithilfe von patientenberichteten Ergebnismaßen (PROMs) erfasst werden. Ein PROM ist jeder Bericht über den Gesundheitszustand eines Patienten, der direkt vom Patienten stammt und auf der eigenen Wahrnehmung einer Krankheit, ihrer Behandlung und Ergebnisse durch den Patienten basiert, ohne Interpretation durch einen Kliniker oder andere Personen. (Tarsilla, 2019) PROMs werden in der Regel mithilfe von papierbasierten oder digitalen Umfragen gemessen. PROM-Umfragen korrelieren auch mit wichtigen IC-Ergebnissen, einschließlich schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, schwerwiegender Ereignisse an den unteren Extremitäten und Revaskularisation der unteren Extremitäten (Rymer et al., 2020). In einer umfassenden Literaturübersicht, gefolgt von einer modifizierten Delphi-Konsensusstudie mit 60 internationalen Experten und Patientenvertretern sowie mehreren medizinischen Fachgebieten, die Patienten mit IC behandeln, wurden insgesamt 145 PROMs in acht verschiedenen Bereichen identifiziert. Der Konsensusprozess, der für diese Leitlinie durchgeführt wurde, da vorherige Evidenz als unzureichend angesehen wurde, führte zur Empfehlung der VascuQoL-6-Umfrage und 12 optionalen Elementen, die von Studien und Registern zur Behandlung von IC gesammelt werden sollen.

Um nützliche Informationen bereitzustellen, ist es entscheidend, dass ein HRQoL-Instrument bestimmte Entwicklungs-, psychometrische und Skalierungsstandards erfüllt. Für die IC-Beurteilung können PROMs praktisch in Umfragen unterteilt werden, die: (1) den Funktionsstatus und (2) die HRQoL bestimmen, wobei letztere weiter in generische und krankheitsspezifische Umfragen unterteilt werden können (Mays et al., 2011). Während generische HRQoL-Instrumente Vergleiche zwischen verschiedenen Krankheiten

ermöglichen, konzentrieren sich krankheitsspezifische Instrumente auf die spezifischen Einschränkungen, die von IC-Patienten erlebt werden, was sie sensitiver macht, um die Krankheit zu charakterisieren und Gesundheitsstatusänderungen als Reaktion auf die Behandlung zu erfassen. Häufig verwendete validierte Funktionsstatusinstrumente sind der Walking Impairment Questionnaire (WIQ) und der Walking Estimated Limitation Calculated by History (WELCH), während das Medical Outcomes Short Form 36 (SF-36) das am häufigsten verwendete generische HRQoL-Instrument bleibt (Poku et al., 2016), (Conijn et al., 2015). Es gibt auch mehrere validierte pAVK-spezifische Instrumente mit nachgewiesener pAVK-Inhaltsvalidität, darunter der Peripheral Artery Questionnaire (PAQ), der pAV Quality of Life Questionnaire (PADQOL), der Intermittent Claudication Questionnaire (ICQ) und der Vascular Quality of Life Questionnaire (Poku et al., 2016b), (Kumlien et al., 2017), (Larsen et al., 2017). Eine recht aktuelle systematische Überprüfung wies jedoch auch darauf hin, dass der Validierungsprozess für viele der derzeit verfügbaren pAVK-spezifischen PROMs suboptimal war, und solche Mängel sollten bei der Interpretation ihrer Ergebnisse berücksichtigt werden. Die weit verbreitete Verwendung von PROM-Fragebögen wird auch derzeit durch einen relativen Mangel an validierten Übersetzungen für einige der verfügbaren Instrumente eingeschränkt. Eine relative Fülle von Elementen für einige Fragebögen begrenzt auch ihre Nützlichkeit in der routinemäßigen klinischen Praxis.

Für Patienten mit intermittierender Claudicatio sollten ordnungsgemäß entwickelte und getestete patientenberichtete Ergebnismaße in Betracht gezogen werden, um den Funktionsstatus und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu charakterisieren, wenn Indikationen für die Behandlung, die Bewertung von Ergebnissen und zu wissenschaftlichen Zwecken berücksichtigt werden. Klasse Stufe Referenzen ToE IIa C Poku et al. (2016) Mays et al. (2011) Conijn et al. (2015).

In 18 Studien und Register zur Behandlung von Patienten mit intermittierender Claudicatio sollten erwägen, den sechs Elemente umfassenden Vascular Quality of Life Survey (VascuQoL-6) zu verwenden, um patientenberichtete Ergebnismaße auf vergleichbare Weise einzubeziehen. Klasse Stufe Referenzen ToE IIa C Nordanstig et al. (2014) Kumlien et al. (2017) Arndt et al. (2022).

2.6 Klinische Manifestation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die klinische Präsentation der pAVK variiert stark. Die meisten Patienten haben eine asymptomatische Erkrankung ohne Beinsymptome, während die häufigste symptomatische Präsentation durch belastungsinduzierte Schmerzen in den unteren Extremitäten gekennzeichnet ist, die durch Stoppen der Bewegung in gelindert werden kann. Bedenken sollte man, dass belastungsinduzierter ischämischer Beinschmerz (Claudicatio intermittens,

CI) durch verschiedene andere Faktoren und Erkrankungen maskiert werden, was zu einer Unterdiagnose führen könnte. Klassische hierfür sind mangelnde körperliche Aktivität, ein sitzender Lebensstil, periphere Neuropathie, kompromittierende Komorbiditäten oder die Fehlinterpretation atypischer Symptome. Die Diagnose einer pAVK sollte sich auf die detaillierte Anamnese einschließlich einer genauen – sowohl subjektiven als auch objektiven - Bewertung der Gehfähigkeit des Patienten konzentrieren. Pathognomisches Symptom der pAVK, die Claudicatio intermittens, wird folgendermaßen charakterisiert: Belastungsinduzierte Wadenschmerzen, die nicht in Ruhe auftreten, sich während des Laufens nicht bessern und innerhalb von zehn Minuten nach Ruhe verschwinden. Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Perfusion hängt von der Blutflussgeschwindigkeit, dem Grad und Ausmaß der Stenose, der Okklusion, der Quantität der stenosierenden und okklusiven Läsionen und der Ausbildung von Kollateralen ab und bildet die Intensität der Claudicatio intermittens ab. Patienten können auch mehr proximale Schmerzen in Oberschenkel-, Hüft- und Gesäßbereichen oder Fußschmerzen haben. Gemeinschaftsbasierte Studien legen jedoch nahe, dass viele Patienten keine typischen Symptome für die Krankheit aufweisen. In einer Studie mit Patienten mit einem ABI < 0,9 waren 19 % asymptomatisch, 49 % hatten atypische Symptome und 32 % typische Symptome von Claudicatio intermittens. Atypische Symptome umfassten Beinschmerzen, die nicht mit dem Gehen zusammenhängen, oder die in Ruhe auftraten, aber immer noch nicht typisch für ischämische Ruheschmerzen waren. Andere atypische Symptome sind Schwäche und Taubheitsgefühl im Bein, Parästhesien und Kältegefühl, die bei Patienten mit Diabetes häufiger auftreten. Wichtige Aspekte der Krankengeschichte sind auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes.

Daher zeigen viele pAVK-Patienten möglicherweise keine ischämischen belastungsinduzierten Beinbeschwerden. Körperlich inaktive Patienten mit signifikanten arteriellen Läsionen entwickeln möglicherweise keine Beinsymptome, bis eine erhöhte Perfusion der Beinmuskulatur erforderlich ist. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, Angina pectoris, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und muskuloskeletalen Pathologien erreichen möglicherweise nicht die Gehstrecke, die Symptome auslöst. Abnorme Schmerzperzeption, wie bei Patienten mit Diabetes mellitus und peripherer Neuropathie, kann auch die Symptome einer pAVK maskieren. Darüber hinaus beschränken einige pAVK-Patienten ihre Gehaktivität im täglichen Leben, um gezielt den Schmerz – die Beinsymptome - zu vermeiden. Daher können Patienten, die keine belastungsinduzierten Beinbeschwerden melden, während einer objektiven Bewertung, wie beispielsweise während eines Sechs-Minuten-Geh-Tests oder einer Belastungstestung auf dem Laufband, Beinschmerzen entwickeln. Eine weitere mögliche Erklärung für das Fehlen von Symptomen bei asymptomatischer pAVK ist, dass einige Patienten ihre Gehgeschwindigkeit verringern, um

belastungsinduzierte Beinbeschwerden zu vermeiden. Menschen mit asymptomatischer pAVK haben auch eine größere funktionelle Beeinträchtigung und einen schnelleren funktionellen Rückgang als Menschen ohne pAVK. Obwohl die Ätiologie der funktionellen Einschränkungen noch nicht vollständig bewertet wurde, wurden bei Patienten mit pAVK ohne belastungsinduzierte Beinbeschwerden pathophysiologische Veränderungen am Skelettmuskel und an peripheren Nerven identifiziert, darunter eine reduzierte Wadenmuskulatur, erhöhter Fettgehalt in der Wadenmuskulatur und reduzierte Funktion der peripheren Nerven der unteren Extremitäten.

Frühzeitiges Erkennen, Prävention und Modifikationen von Risikofaktoren können den Progress der Atherosklerose und den funktionellen Rückgang verlangsamen. Da pAVK auch als wichtige Manifestation der systemischen Atherosklerose betrachtet wird, kann das Screening auf pAVK bei asymptomatischen Personen eine frühere Intervention bei kardiovaskulären Risikofaktoren bei Personen mit manifestierter, aber nicht diagnostizierter Atherosklerose ermöglichen.

Der Zweck des Screenings auf pAVK, entweder in der Allgemeinbevölkerung oder bei Hochrisikogruppen, besteht hauptsächlich in der frühzeitigen Erkennung und sekundären Prävention dieser komplexen chronischen Erkrankung, bevor Symptome oder unerwünschte Ereignisse auftreten. Frühzeitige Gesundheitseingriffe und Modifikationen von Risikofaktoren können das Fortschreiten der Atherosklerose und den funktionellen Rückgang verlangsamen. Da die pAVK auch als Markererkrankung der systemischen Atherosklerose betrachtet wird, kann das Screening auf pAVK bei asymptomatischen Personen eine frühere Intervention bei kardiovaskulären Risikofaktoren bei Personen mit manifestierter, aber nicht diagnostizierter Atherosklerose ermöglichen. Daher sollten die Kostenwirksamkeit und Wirksamkeit des Screenings durch Abwägen der geschätzten Vorteile (z. B. Prävention kardiovaskulärer Ereignisse) gegen mögliche Schäden (z. B. vermeidbare Ereignisse im Zusammenhang mit der ergänzenden Behandlung von pAVK) abgewogen werden.

2.7 Atherosklerose - Inflammatorische und immunologische Aspekte der Atherosklerose

2.7.1 Einführung und Pathogenese

Der Begriff der Arteriosklerose fasst arterielle Gefäßerkrankungen zusammen, die durch fibröse Umbauprozesse in der Gefäßwand gekennzeichnet sind. Atherosklerose und Arteriosklerose werden häufig synonym verwendet, tatsächlich jedoch stellt die Arteriosklerose einen Oberbegriff dar, da neben der Atherosklerose die Mönckebergsche verkalkende Mediasklerose, die Arteriolosklerose sowie andere Manifestationen der hypertonen

Vaskulopathie zur Arteriosklerose gerechnet werden. Die Atherosklerose als häufigste Form der Arteriosklerose wird als chronische entzündliche Reaktion der Gefäßwand auf Dyslipidämie und Endothelstress gedeutet, mit entzündlicher Rekrutierung von Leukozyten, Aktivierung der ortsständigen Gefäßzellen und Expression proinflammatorischer Zytokine. Der chronische entzündliche Prozess führt zur multifokalen Plaquebildung, der ist in sämtlichen Abschnitten des Gefäßbaums zu beobachten ist. Trotzdem bleiben die Mehrzahl der Plaques klinisch stumm, einige führen zur Obstruktion, Thrombose und Embolie und damit zu atherothrombotischen Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Das Konzept, dass Entzündung eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose und ihrer Komplikationen spielt, hat beträchtliche Aufmerksamkeit erlangt. Experimentelle Arbeiten haben molekulare und zelluläre Entzündungswege aufgedeckt, die die Atherosklerose fördern. Die Atherogenese ist ein aktiver Prozess mit zahlreichen entzündlichen Mechanismen und wird nicht länger ausschließlich als eine Cholesterin-Speicherkrankheit oder ein Calciumdepot gesehen. Aus klinischer Sicht kann diese Erkenntnis helfen, spezifische antiinflammatorische Therapien zu entwickeln und in der Folge Leitlinien zu ändern.

Bereits 2002 wurden die Zusammenhänge zwischen Inflammation und Atherosklerose publiziert (Libby, 2002).

Eine Vielzahl von Daten unterstützt die Schlüsselrolle der entzündlichen Mechanismen bei der Bildung von Atheromen (Libby, 2012), (Ridker, 2016b).

Die Pathophysiologie der Atherosklerose umfasst folgenden Schritte:

- Endothelzellen durchlaufen einen Entzündungsprozess und vermehren in der Folge Monozyten
- Die vermehrt entstandenen Monozyten aktivieren das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1), das zur Adhärenz von Monozyten an Endothelschichten beiträgt
- Chemokine sind am Migrationsprozess von Monozyten in die Intima beteiligt, insbesondere durch Interaktion des Monozyten-Chemolattraktant-Protein-1 (MCP-1) mit seinem C-C Chemokin Rezeptor 2 (CCR2)
- Monozyten differenzieren sich in der Intima zu Makrophagen und binden über aktivierte Rezeptoren Lipoproteinpartikel und charakterisieren somit die Schaumzellen.

- Schaumzellen sezernieren lokale Zytokine und reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Die Produktion von Matrix-Metalloproteinase (MMPs) durch die Schaumzellen kann extrazelluläre Matrix abbauen, was eine Plaqueruptur begünstigt
- Eine Plaqueruptur ermöglicht den Kontakt von Blut mit dem prothrombogenen Makrophagen-Produkt Gewebethromboplastin
- Makrophagen sterben durch Apoptose, wodurch der nekrotische Kern der atherosklerotischen Läsion entsteht.
- Durch eine Endothelverletzung, einen erhöhten Fettstoffwechsel und eine hämodynamische Schädigung beginnt der inflammatorische Prozess (Minelli et al., 2020)
- Durch Aktivierung der Endothelzellen exprimieren sie das Monozyten-Chemoattractant-Protein-1, Interleukin (IL)-8, das interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1), das vaskuläre Adhäsionsmolekül-1 (VCAM-1), E-Selektin, P-Selektin und andere Entzündungsfaktoren, die Lymphozyten und Monozyten anziehen, die an das Endothel binden und die Arterienwand infiltrieren (Chistiakov et al., 2018)
- An diesem Prozess sind weitere Zellen und Zytokine beteiligt, wie Makrophagen, Lymphozyten (T- und B-Zellen), dendritische Zellen (DCs), vaskuläre glatte Muskelzellen (VSMCs), Interleukine, Adhäsionsmoleküle und Tumornekrosefaktor (TNF- α). (Ranjit et al., 2007)
- Low-Density-Lipoproteinen (LDL) wird zu oxidiertem LDL (oxLDL) modifiziert und reichert sich in der Gefäßinnenwand an, was zur Entwicklung atherosklerotischer Plaques beiträgt
- Die Monozyten differenzieren sich zu Makrophagen, die oxLDL-Ablagerungen aufnehmen und sich in Schaumzellen, lokale Zytokine und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sezernieren (Pirillo et al., 2013)
- Proinflammatorische Monozyten, die hohe Konzentrationen von Ly6C oder Gr-1 exprimieren, reichern sich bevorzugt in atherosklerotischen Plaques an (Świrski et al., 2016)
- Immunzellen, wie dendritische Zellen, T-Zellen, B-Zellen, Neutrophile und nach neueren Erkenntnissen auch myeloische Zellen sind ebenfalls an der Plaquebildung beteiligt. (Rosenfeld & Ross, 1990)
- Bei Atherosklerose im Spätstadium infiltrieren eine große Anzahl von Makrophagen und anderen entzündlichen Zytokinen die Gefäßwand, sezernieren Matrix-

Metalloproteinasen (MMPs) bauen Kollagenfasern in der extrazellulären Matrix der Plaque ab, was zu Plaqueruptur, Blutungen und Thrombosen führen kann. Eine Plaqueruptur ermöglicht den Kontakt von Blut mit dem prothrombogenen Makrophagen-Produkt Gewebethromboplastin (Liu et al., 2008)

Auf der Basis histologischer und histochemischer Befunde werden die morphologischen Veränderungen der Atherosklerose als häufigste Form der Arteriosklerose in 6 Entwicklungsstufen klassifiziert. Dabei wird zwischen Vorstufen, die keine klinischen Symptome verursachen (Typ-I- bis -III-Läsionen) und fortgeschrittenen Läsionen (Typ-IV bis -VI) unterschieden (Stary et al., 1994), (Stary et al., 1995).

2.7.2 Neue Erkenntnisse über Entstehung und Progress der Atherosklerose

Diese kurze Übersicht befasst sich mit weiterentwickelnden Konzepten der Atherogenese und Möglichkeiten zur Prävention und Behandlung der Atherosklerose, die durch neue Einblicke in ihre Pathogenese geboten werden.

2.7.3 Neubewertung der Lipide als Risikofaktor

LDL und seine Apolipoprotein-B-Komponente ist maßgeblich an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt.

Dabei bestimmen Dauer und Umfang der Exposition gegenüber hohen LDL-Konzentrationen das Ausmaß atherosklerotischer Erkrankungen (Ference et al., 2017).

Die schützende Wirkung von HDL wird inzwischen in Frage gestellt. Neueste Daten belegen, dass eher funktionelle Eigenschaften von HDL-Fraktionen, die nicht durch Messungen der Gesamt-HDL-Cholesterinkonzentrationen erfasst werden, wie die Fähigkeit zur Cholesterinausscheidung oder antiinflammatorische Wirkungen, anti-atherosklerotische Effekte ausüben.

Plasmatriglyceride (TGRL) als Risikofaktor für Atherosklerose wurde viele Jahre lang vernachlässigt. Humangenetische Studien beweisen eine kausale Rolle von TGRL bei Atherosklerose und ihren Komplikationen (Do et al., 2013).

Die Aktivität des Enzyms Lipoproteinlipase reguliert die TGRL Konzentration und beeinflusst die Rate atherosklerotischer Ereignisse (Lewis et al., 2015).

Epidemiologische Studien haben eine spezielle Form von LDL, Lipoprotein(a), mit einem athero-thrombotischem Risiko in Verbindung gebracht. Lipoprotein(a) besteht aus einem LDL-Partikel, dessen charakteristisches Apolipoprotein (Apolipoprotein B) kovalent an Apolipoprotein(a) gebunden ist. Lipoprotein(a) transportiert oxidierte Lipide und kann aufgrund

einer strukturellen Ähnlichkeit mit Plasminogen die Fibrinolyse hemmen. Übereinstimmende Studien zur menschlichen Genetik Studien liefern überzeugende Hinweise für die Kausalität von erhöhtem Lipoprotein(a) bei Atherosklerose und kalkifizierenden Aortenklappenerkrankungen (Tsimikas & Hall, 2012), (S. R. Lee et al., 2017), (Tsimikas, 2019).

2.7.4 Inflammation beschleunigt Atherosklerose

Neben der Dyslipidämie sind Entzündungen grundlegend an der Atherogenese und der Pathophysiologie ischämischer Ereignisse beteiligt sind (Libby & Hansson, 2019).

Studien über Biomarker haben gezeigt, dass Indikatoren für Entzündungen das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorhersagen, und zwar unabhängig von allen traditionellen Risikofaktoren. Das Akutphase- Protein C-reaktives Protein (CRP) gilt als ein validierter und klinisch nützlicher Maßstab für den allgemeinen Immunstatus eines Menschen und dessen Risiko für Atherosklerose (Ridker et al., 2018).

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Reduktion von Entzündungen z.B. durch einen Antikörper, der das proinflammatorische Zytokin IL-1 β neutralisiert oder durch Gabe des bekannterweise antiinflammatorischen Colchicin kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren kann (Tardif et al., 2019), (Ridker et al., 2017).

Weitere Faktoren, die eine zunehmende Bedeutung in der Entstehung von Inflammation und Atherosklerose erlangt haben, sind von Fettgewebe produzierte proinflammatorische Mediatoren sowie die Umweltfaktoren Luftverschmutzung, Lärm, gestörter Schlaf und andere Stressoren (Ross et al., 2020), (Brook et al., 2017), (Münzel, 2019).

Etliche Studien belegen Änderungen z. B. der Rolle des oxidiertes LDL bei der Initiierung von Plaque oder der dynamischen und nicht mehr unausweichlichen Atherom- Progression sowie der Theorien des „vulnerablen“ Plaques. An dieser Stelle kann nur auf weiterführende Literatur hinsichtlich dieser revidierten Konzepte der Atherosklerose verwiesen werden (Libby, 2021).

Auf die Risikofaktoren zur Entstehung von Atherosklerose wurde im Abschnitt pAVK Kapitel 2.3 näher eingegangen.

2.7.5 Bedeutung von oxidativem Stess im Atherogeneseprozess

„Theorie der freien Radikale“ (Sies, 2015), (Menzel, 1994). Sie postuliert, dass sich mit dem Alter reaktive Sauerstoffspezies (ROS) ansammeln, was zu oxidativen Schäden an der genomischen DNA, den Proteinen und anderen zellulären Komponenten führt. ROS induzieren die Expression von NF-kB, wodurch verschiedene entzündliche Zytokine wie TNF α , IL6, MCP-1 freigesetzt werden. Des Weiteren verändern sie die Synthese verschiedener abnormaler Lipidderivate, was in Summe die Atherosklerosebildung weiter fördert. Auch das

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist an der Alterung beteiligt, indem es den oxidativen Stress in den Mitochondrien fördert. Angiotensin II, das wichtigste Effektormolekül des RAASs, aktiviert über seinen Rezeptor die NADPH-Oxidase, die ihrerseits Superoxidanionen ($O_2^{\cdot-}$) erzeugt, was zu einer Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Stickstoff (N_2) und schließlich zu einer erhöhten ROS-Produktion führt. N_2 ist der wichtigste Regulator des kardiovaskulären Systems (Bräuner et al., 2007). Eine verringerte NO-Bioverfügbarkeit erleichtert die Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten sowie die Migration und Proliferation von SMCs, was wiederum zu Atherosklerose führt (Koch-Institut, 2008).

Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) existieren in aeroben Organismen und haben einerseits physiologische Funktionen, sind andererseits aber als oxidativer Stress an unterschiedlichen Krankheitsgeschehen beteiligt. Zahlreiche Übersichtsarbeiten spiegeln das zunehmende wissenschaftliche Interesse an den ROS und den Gegenspielern, den Antioxidantien, wider (Lastra & Manrique, 2007).

Mehrere Mechanismen führen zur ROS-Bildung im Organismus.

- Ein Großteil des vom Körper aufgenommenen Sauerstoffs (O_2) wird als Elektronenakzeptor für die Energiegewinnung in den Mitochondrien umgesetzt. Der weitaus größte Teil des O_2 wird hierbei zwar vollständig unter Bildung von Wasser reduziert, jedoch entstehen durch „fehlgeleitete“ Elektronen auch unvollständig reduzierte Sauerstoffspezies, wie etwa das Superoxidradikal ($O_2^{\cdot-}$), sowie Folgeprodukte, zu denen Wasserstoffperoxid (H_2O_2) oder das Hydroxylradikal ($\cdot OH$) gehören.
- Es existieren zahlreiche Oxidoreduktasen, also Enzyme wie Dehydrogenasen und Oxidasen, die im Rahmen physiologischer Prozesse zur Bildung von reaktiven O_2 - und Stickstoff (N_2)-Spezies beitragen.
- Bei Entzündungsprozessen werden von Makrophagen und anderen Zellen der Immunabwehr reaktive O_2 - und N_2 - Verbindungen zur Eliminierung von Mikroorganismen abgegeben.
- Durch die Einwirkung exogener Noxen und Umwelteinflüsse wie ultravioletter (UV) - Strahlung, Luftverschmutzung (Ozon, Stickstoffoxide und verschiedene Stäube), aber auch von Medikamenten und Industriechemikalien – werden reaktiver Sauerstoffspezies gebildet. Aerobe Lebewesen verfügen über Mechanismen zum Schutz vor oxidativer Schädigung. So können ROS und reaktive Stickstoffspezies

(RNS) inaktiviert, die Bildung dieser Spezies vermindert oder die verursachten Schäden repariert werden (Thiele et al., 1998), (Menzel, 1994b).

Man könnte somit den oxidativen Stress als Ungleichgewicht zwischen „oxidativen“ und „antioxidativen“ Prozessen bezeichnen. Hierbei werden vermehrt oxidativ wirksame Moleküle (Oxidantien) sowie die Produktion von Oxidantien fördernde Vorstufen, die Prooxidantien, gebildet [18]. Ein solcher Zustand kann sowohl durch vermehrte Bildung von Prooxidantien als auch durch Verlust an Konzentration oder Aktivität von Antioxidantien hervorgerufen werden. Oxidativer Stress kann zu strukturellen Modifikationen körpereigener Moleküle führen, was den Verlust bestimmter Funktionen von Proteinen, Lipiden und DNA sowie Gewebeschädigungen nach sich ziehen kann. Oxidativer Stress ist die Ursache für akute Reperfusionsschädigungen (Ovechkin et al., 2007) und akute Lungenschädigung nach Inhalation von reinem Sauerstoff (Ryter et al., 2007). Darüber hinaus ist oxidativer Stress mit der Entstehung zahlreicher chronischer Krankheiten, z. B. Krebs-, Herz-/Kreislauf-, neurodegenerativen und vielen anderen Erkrankungen assoziiert (Tsukahara, 2007).

3 Material und Methoden

3.1 Studienpopulation

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Mainz und des Landes Rheinland-Pfalz, Deutschland, genehmigt (Genehmigungsnummer: 11140). Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, und alle in der Deklaration von Helsinki festgelegten Regeln wurden eingehalten. Alle Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Insgesamt wurden 41 Patienten, die im Zentrum für Kardiologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit bekannter pAVK und Claudicatio intermittens (Rutherford-Stadium 3) in die Studie aufgenommen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug drei Monate. Patienten mit Krebs, Autoimmunerkrankungen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten, die jünger als 18 Jahre waren und Schwangere nicht in die Studie aufgenommen. Hypertonie wurde definiert, wenn bei einem Patienten zuvor eine Hypertonie (Messung nach Riva Rocci $\geq 140/90$ mmHg) diagnostiziert worden war oder wenn sie eine antihypertone Medikation *erhielten*. *Die Teilnehmer wurden als Raucher (aktuell oder aufgehört < 1 Jahr), ehemalige Raucher (aufgehört ≥ 1 Jahr) oder Nie-Raucher klassifiziert* (Monica & Investigators, 1988).

Patienten mit bekanntem medikamentös oder diätetisch eingestelltem Diabetes sowie Patienten mit einem aktuellen Nüchternblutzuckerspiegel >125 mg/dL wurden als Diabetiker eingestuft. Eine familiäre Anamnese vorzeitiger Atherosklerose wurde bei Patienten mit einem

dokumentierten Fall einer atherosklerotischen Erkrankung (pAVK, atherosklerotischer Schlaganfall, koronare Herzkrankheit) bei einem Verwandten ersten Grades vor dem Alter von 65 Jahren definiert. Bei Patienten, die eine lipidsenkende Therapie erhielten oder deren Cholesterinspiegel in der Vergangenheit über 240 mg/dL lag wurde von einer Hyperlipoproteinämie ausgegangen.

In die Studie wurden 41 Patienten mit Claudicatio intermittens (Rutherford 3) mit einem Knöchel-Brachial-Index $<0,9$ aufgenommen. Insgesamt 21 Patienten wurden mit einer peripheren transluminalen Angioplastie (PTA) behandelt, die als "PTA-Gruppe" bezeichnet wird. Die Kontrollgruppe bestand aus 20 Patienten mit stabiler Claudicatio intermittens ohne PTA. Die Entscheidung, ob eine PTA durchgeführt werden sollte, basierte auf der Schwere der Symptome im täglichen Leben und der Präferenz der Patienten. Allen Patienten wurde ein ambulantes Lauf- bzw. Bewegungstraining verordnet. Das häusliche Bewegungstraining wurde als eine nicht supervidierte Form des Bewegungstrainings definiert. Die zweite Gruppe trainierte unter Anleitung und Aufsicht mit einem qualifizierten Trainer. Beide Patientengruppen erhielten schriftliche Informationen über die korrekte Durchführung des häuslichen Bewegungstrainings in Eigenregie, einschließlich Übungen in Ruhe. Alle Patienten wurden aufgefordert, mindestens 30 Minuten und bis zu 60 Minuten pro Tag an mindestens drei bis fünf Tagen pro Woche zu gehen. Sie wurden angewiesen, mit einer Intensität zu laufen, die ihren typischen Claudicatio-Empfindungen so nahe wie möglich kommt, sich dann bis zu fünf Minuten auszuruhen und die gleiche Strecke mit geringerer Intensität zu reproduzieren. Dieses Protokoll entspricht den Standardübungsempfehlungen.

Die Patienten wurden gebeten, ein Tagebuch über ihre wöchentliche Trainingsintensität zu führen. Die Verbesserungen der Gehstrecke und der Trainingsintensität wurden anhand eines abschließenden Laufbandtests im Vergleich zu den Ausgangswerten auf dem Laufband interpretiert.

Die Gehstrecke wurde nach einem Standardprotokoll auf einem Laufband mit 10 % Steigung und einer Geschwindigkeit von 3,0 km/h gemessen. Die schmerzfremde Gehstrecke (ICD = initiale Claudicatio-Distanz) und die absolute Gehstrecke (ACD = absolute Claudicatio-Distanz) jedes Patienten wurden zu Beginn der Studie und am Ende der Nachbeobachtung ermittelt.

3.2 Die Vorbereitung der Blutproben

Die Blutproben wurden allen Patienten durch Venenpunktion entnommen, nachdem sie mindestens zwölf Stunden gefastet hatten. Das Blut wurde entweder in Monovetten® mit Heparin, EDTA oder Citrat entnommen. Alle Proben wurden sofort entweder bei 0°C oder bei

Raumtemperatur in unsere Forschungseinrichtung oder in das Institut für Klinische Chemie und Labormedizin gebracht, wo sie noch am Tag der Blutentnahme gemessen wurden.

3.3 Messung des oxidativen Bursts von Leukozyten durch Chemilumineszenz

Die Verwendung des Chemilumineszenzfarbstoffs (CL) 8-Amino-5-chlor-7-phenylpyrido[3,4-d]pyridazin-1,4-(2H,3H)-dion (= L-012) und seines Luminolanalogons dient der Detektion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) wie Superoxid, Peroxynitrit und Wasserstoffperoxid in zellfreien Systemen sowie in isolierten Mitochondrien. Die Ergebnisse, die mit L-012 erzielt wurden, wurden mit anderen CL-Substanzen wie Luminol, Lucigenin, Coelenterazin und dem Fluoreszenzfarbstoff Dihydroethidin verglichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die durch L-012 abgeleitete Chemilumineszenz, die durch Superoxid aus Hypoxanthin/Xanthinoxidase (HX/XO) oder durch von 3-Morpholinosydnonimin (=SIN-1) abgeleitetes Peroxynitrit induziert wird, stark von der Inkubationszeit abhängt. Unabhängig von den Versuchsbedingungen war die durch L-012 abgeleitete Chemilumineszenz als Reaktion auf HX/XO und SIN-1 10–100-fach höher als bei anderen getesteten CL-Farbstoffen.

In einem zellfreien System ergab authentisches Peroxynitrit ein höheres L-012-verstärktes CL-Signal als authentisches Superoxid, und das Superoxid-induzierte Signal in zellfreien und isolierten Mitochondrien nahm in Gegenwart äquimolarer Konzentrationen von Stickstoffmonoxid (NO) zu.

Das durch L-012-verstärkte CL in isolierten Mitochondrien mit blockierter Atmung nachgewiesene Superoxid-Signal/Hintergrund-Verhältnis war siebenfach höher als das mit dem Superoxid-empfindlichen Fluoreszenzfarbstoff Dihydroethidin erhaltene. Es wird daraus geschlossen, dass das von L-012 abgeleitete CL ein empfindliches und zuverlässiges Werkzeug zur Detektion der Superoxid- und Peroxynitritbildung in Mitochondriensuspensionen darstellen könnte.

Darüber hinaus wurde die Bestimmung der ROS-Konzentration in menschlichem Vollblut unter Verwendung des chemilumineszenten Farbstoffs L-012 durchgeführt, sowohl in unstimuliertem als auch in stimuliertem Blut, wie zuvor beschrieben (Daiber et al., 2004).

Zur Induktion des oxidativen Bursts wurde das Blut mit Phorbol 12,13-dibutyrate (PDBu) (10 µM, Sigma Aldrich) stimuliert. Phosphate buffered saline (PBS-Puffer = Phosphat-gepufferte Salzlösung) ist eine salzhaltige Lösung, die Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Kaliumdihydrogenphosphat enthält und das Arbeiten bei einem konstanten

pH ermöglicht. Durch die verschiedenen Salze in entsprechender Konzentration besitzt die Lösung den osmotischen Druck des menschlichen Organismus (isotonische Salzlösung).

PBS hat viele Anwendungen, da es isotonisch und nicht giftig für Zellen ist. Es kann dazu benutzt werden, Substanzen zu verdünnen. Eine Anwendung ist die als Reinigungslösung für Zellkulturen zur Verlängerung von immobilisierten Biomolekülen, wie Proteinen oder Enzymen. Additive wie EDTA können zugesetzt werden.

L-012 ist ein unspezifischer ROS-Sensor und zeigt daher die Gesamtheit des oxidativen Stresses an. Daher ist L-012 ein geeigneter ROS-empfindlicher Farbstoff zur Messung von Wasserstoffperoxid, einem Abbauprodukt von Superoxid, aus dem oxidativen Burst in Leukozyten, der hauptsächlich von der phagozytären NADPH-Oxidase (=NOX2) abhängt (Daiber et al., 2004b)

Für unseren Test wurde venöses Blut aus Citrat-Monovetten® verwendet und bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Blut wurde 1:50 in Dulbecco's PBS (ohne Magnesium, Kalzium oder Bikarbonat) verdünnt, und der Aktivator sowohl der Proteinkinase C als auch von NOX2, PDBu, wurde zu dem L-012(100 µM)-haltigen Puffer (Endvolumen 200 µL) hinzugefügt. Das basale Chemilumineszenzsignal wurde in Abwesenheit von PDBu bestimmt. Die erzeugte Chemilumineszenz wurde zeitabhängig mit einem Chemilumineszenz-Plattenlesegerät (Centro, Berthold Techn., Bad Wildbad, Deutschland) über eine Gesamtzeit von 20 Minuten bestimmt (ausgedrückt als Zählungen/min und normalisiert auf die Anzahl der weißen Blutkörperchen). Die Hemmung der NOX2-Aktivität und das Abfangen von Superoxid durch PEG-SOD (Polyethylenglykol-superoxid-Dismutase) wurden zuvor mit diesem Test durchgeführt, um seine Spezifität zu charakterisieren (Daiber et al., 2004c).

3.4 Klinisch-chemische Parameter

Die Blutentnahme wurde, wie oben beschrieben, durchgeführt. Das Serum wurde mit Serum-Monovetten gewonnen, sofort in Aliquots (= spezifisch abgemessene Teilmengen einer Lösung oder Probe, die für ver. Analysen verwenden werden) aufgeteilt und bei -80 °C gelagert. Die Serumspiegel der Lipide (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin; Triglyceride), des Blutzuckers, des HbA1c, des Fibrinogens und der Zellzahlen der polymorphkernigen Neutrophilen (PMN) und Monozyten (Gesamtzahl und Anteil der Blutzellen) wurden am selben Tag der Blutentnahme im Institut für Klinische Chemie und Labormedizin bestimmt. Das C-reaktive Protein (CRP) wurde mit einem hochempfindlichen, mit Latexpartikeln angereicherten Immunoassay mit einem Nachweisbereich von 0-20 mg/dL (Roche Diagnostics) gemessen.

3.5 Statistische Analyse

Für die Datenverwaltung und die statistische Analyse wurden Microsoft Excel 2019 (Redmond, Washington, DC, USA) und SPSS Statistical Software 26 (IBM, Armonk, NY, USA) verwendet. Stetige Variablen werden in allen Tabellen als Median mit 25. und 75. Perzentil angegeben. Um eine leicht interpretierbare grafische Darstellung zu ermöglichen, werden die Messungen als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Die Gaußsche Verteilung der kategorialen Merkmale der Studienpopulation wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests überprüft. Die Gauß-Verteilung der anderen Parameter wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft.

Die beiden Gruppen (Kontrollgruppe vs. PTA-Gruppe) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Der Vergleich der Messungen bei Aufnahme und Nachuntersuchung in jeder Gruppe wurde mit einem zweiseitigen gepaarten t-Test mit Gaußscher Verteilung durchgeführt. Wenn der Normalitätstest nicht erfolgreich war, wurde stattdessen der nichtparametrische Wilcoxon-Test für übereinstimmende Paare verwendet.

3.6 Materialien

Tabelle 3-1: Überblick über verwendete technische Geräte und Software und Materialien

Gerät	Serien-Nr./Catalog No.	Firma
Gefäßdiagnostikcenter	1155	ELCAT GmbH
Vasolab 320	1156	Bgm.-Finsterwalder-Ring 27
	1157	D-82515 Wolfratshausen
Laufband-Ergometer LE 200 CE	OB499020309	h/p/cosmos sports & medical gmbh Am Sportplatz 8 D-83365 Nussdorf- Traunstein
Pipetten Pipetman Classic™	F144802	Gilson, Inc.
1-10 µl	F123600	3000 Parmenter Street,
2-20 µl	F123615	Middleton, WI 53562, USA
20-100 µl	F123601	
50-200 µl	F123602	
200-1000 µl		
Microplate Reader	502000031	Centro, Berthold Technik,

Chemilumineszenz- Plattenlesegerät		Bad Wildbad, Deutschland
Berthold RS485 Connector Software driver for RS485 Interface	Software driver for RS485 Interface	Centro, Berthold Technik, Bad Wildbad, Deutschland
Plattenlesegerät Spectra Fluor Plus	94228	Tecan Group Ltd. Seestrasse 103 CH-8708 Männedorf
Mikrotitrierplatte mit 96 Wells (96 well MicroWell™ MaxiSorp™ flat bottom plate, pinchbar design)	M9410	Sigma-Aldrich Chemie GmbH Riedstrasse 2 D-89555 Steinheim
Multi-Channel-Pipetten		
Plattenschüttelgerät Titramax 100	080408256	Heidolph Instruments GmbH und Co. KG Walpersdorfer Str. 12 D-91126 Schwabach
SPSS Statistical Software	Version 26.0 f	(IBM, Armonk, NY, USA) La Jolla, CA 92037, USA
Ultraschallgerät Logiq 7	34355YU8	GE Healthcare Amersham Place, Little Chalfont HP7 9NA, UK
Ultraschallgerät Logiq E9	106669US5	GE Healthcare Amersham Place, Little Chalfont HP7 9NA, UK
Vortexmischer VF 2	498591	Janke & Kunkel GmbH & CO.KG IKA-Labortechnik Janke und Kunkel-Str. 10 D-79219 Staufen i. Br.
Adapter zur Konnektion der Röhrchen (Multi-Adapter)	14.1205	Sarstedt AG & Co. Sarstedtstraße 1 D-51582 Nümbrecht
Blutentnahmekanüle Safety-Multifly mit Schlauch (21 G, 200 mm)	85.1638.001	Sarstedt AG & Co. Sarstedtstraße 1 D-51582 Nümbrecht

Blutentnahmeröhrchen EDTA-K (K3E; 2,7 ml)	04.1917	Sarstedt AG & Co. Sarstedtstraße 1 D-51582 Nümbrecht
Blutentnahmeröhrchen Lithium-Heparin-Gel (7,5 ml)	01.1634	Sarstedt AG & Co. Sarstedtstraße 1 D-51582 Nümbrecht
Blutentnahmeröhrchen Serum-Gel (Z-Gel; 7,5 ml)	01.1602	Sarstedt AG & Co. Sarstedtstraße 1 D-51582 Nümbrecht
Blutentnahmeröhrchen Tri-Natriumcitrat (9NC; 4,3 ml)	04.1922.001	Sarstedt AG & Co. Sarstedtstraße 1 D-51582 Nümbrecht
Reaktionsgefäße (Safe-Lock, 1,5 ml; farblos)	0030120086	Eppendorf AG Barkhausenweg 1 D-22339 Hamburg
Phosphate Buffered Saline (PBS) Trockensubstanz L-012 sodium salt Luminolanalogen	L 182-01 Dulbecco	Biochrom GmbH Leonorenstraße 2 D-12247 Berlin
Pipettenspitzen 200 µl gelb 1000 µl blau	70.760.012 70.762.010	Sarstedt AG & Co. Sarstedtstraße 1 D-51582 Nümbrecht
Pipettenspitzen 0,5-10 µl	0030073002	Eppendorf AG Barkhausenweg 1 D-22339 Hamburg
7-Amino-Actinomycin D (7-AAD) Staining Solution	420404	BioLegend 9727 Pacific Heights Blvd, San Diego, CA 92121, USA
Ammoniumchlorid (NH ₄ Cl)	1011450500	Merck Chemicals GmbH Feldbergstraße 80 D-64293 Darmstadt
Reaktionsgefäße (Safe-Lock, 1,5 ml; farblos)	0030120086	Eppendorf AG Barkhausenweg 1 D-22339 Hamburg

Schraubgewinde- Probenflaschen ND8 (1,5 ml)	548-0018	VWR International GmbH Hilpertstraße 20A D-64295 Darmstadt
Schraubkappen PP (8 mm, mit Septum, schwarz)	Intern SAP: 51743585	VWR International GmbH Hilpertstraße 20A D-64295 Darmstadt
Aqua dest. Spüllösung steril 500 ml 1000 ml	0082423E 0082479E	B. Braun Melsungen AG Carl-Braun-Straße 1 D-34212 Melsungen
Untersuchungshandschuhe Sempercure Edition XS-XL	EN 455, EN 420, EN 374	Sempermed USA 13900 49th Street, North Clearwater, FL 33762, USA
Händedesinfektionsmittel Sterillium® classic pure	9803910	Paul Hartmann AG Paul-Hartmann-Straße 12 D-89522 Heidenheim
Labortücher (21x20cm, Tissue, fusselfarm)	0087.2	Carl Roth GmbH & Co. KG Schoemperlenstraße 1 D- 76185 Karlsruhe

4 Ergebnisse

In der Studie wurden 41 Patienten mit Claudicatio intermittens und einem Knöchel-Brachial-Index unter 0,9 untersucht. Von diesen unterzogen sich 21 einer peripheren transluminalen Angioplastie (PTA) und bildeten die PTA-Gruppe, während die restlichen 20 als Kontrollgruppe fungierten. In der PTA-Gruppe wurde bei zwölf Patienten eine medikamentenbeschichtete Ballonangioplastie der femoro-poplitealen Arterien durchgeführt. Zusätzlich wurden in fünf dieser zwölf Fälle unbeschichtete Metallstents (Bare Metal Stents, BMS) eingesetzt. Die übrigen acht Patienten wurden mit einer herkömmlichen Ballonangioplastie in Kombination mit unbeschichteten Metallstents an den Iliakalarterien behandelt.

Beide Gruppen erhielten Anweisungen für häusliches Bewegungstraining, wobei die Trainingsintensität so gewählt wurde, dass sie typische Claudicatio-Symptome hervorrief. Die

Verbesserungen der Gehstrecke, basierend auf Laufbandtests, zeigten, dass beide Gruppen von den Übungen profitierten. Darüber hinaus wurde die Chemilumineszenz zur Messung des oxidativen Bursts in Leukozyten verwendet, wobei der Farbstoff L-012 signifikante Ergebnisse lieferte, die die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies in Blutproben aufzeigten. Klinisch-chemische Parameter wie Lipidspiegel, Blutzucker, und Entzündungsmarker wurden ebenfalls untersucht.

4.1 Kategorische Merkmale der Studienpopulation

Tabelle 4-1: Grundlegende kategorische Merkmale der Studienpopulation

	Kontrollen (<i>n</i> = 20)	PTA (<i>n</i> = 21)	<i>p</i> Wert
Alter (Jahre)*	68,00 [60,00; 76,00]	63,00 [58,50; 76,00]	0,51
Geschlecht (männlich) [%]	13 [65,00]	12 [57,14]	0,75
Hyperlipidämie [%]	9 [45,00]	8 [38,10]	0,76
Diabetes mellitus [%]	7 [35,00]	9 [42,86]	0,75
KHK [%]	6 [30,00]	4 [19,05]	0,48
Familienanamnese [%]	14 [70,00]	14 [66,67]	1,00
Aktives Rauchen [%]	8 [40,00]	10 [47,62]	0,37
Ehemaliges Rauchen [%]	12 [60,00]	10 [47,62]	
Niemals rauchen [%]	0	1 [4,76]	
Pack-Years	47,00 [31,00; 67,25]	52,50 [37,50; 60,00]	0,71
Aspirin [%]	16 [80,00]	15 [71,43]	0,72
Clopidogrel [%]	1 [5,00]	3 [14,29]	0,61
Marcumar [%]	0	0	
NOAK [%]	1 [5,00]	3 [14,29]	0,61
ACE-Hemmer / AT1-Blocker [%]	16 [80,00]	12 [57,14]	0,18
Statinbehandlung [%]	15 [75,00]	18 [85,71]	0,45
BMI (kg/m ²)*	27,40 [24,90; 30,30]	28,10 [25,10; 29,70]	0,74

* Die Werte sind als Median (25. Perzentil/75. Perzentil) angegeben.

Die vorliegende Tabelle liefert eine detaillierte Gegenüberstellung zwischen einer Kontrollgruppe und einer Gruppe von Patienten, die einer transluminalen Angioplastie (PTA) unterzogen wurden, mit jeweils *n*=20 und *n*=21. Es werden Medianwerte und prozentuale

Verteilungen für eine Reihe von biometrischen und medizinischen Variablen aufgeführt, begleitet von p-Werten zur Prüfung der statistischen Signifikanz.

Das mittlere Alter in der Kontrollgruppe liegt bei 68 Jahren, mit einem Interquartilabstand (IQR) von 60 bis 76 Jahren, während die PTA-Gruppe ein etwas geringeres Medianalter von 63 Jahren aufweist, mit einem ähnlichen IQR von 58,5 bis 76 Jahren. Der entsprechende p-Wert von 0,51 deutet darauf hin, dass die Altersunterschiede zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant sind.

In Bezug auf das Geschlecht zeigt sich, dass 65% der Kontrollgruppe und 57,14% der PTA-Gruppe männlich sind, mit einem p-Wert von 0,75, was ebenfalls keinen signifikanten Unterschied anzeigt. Auch die Prävalenzen von Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit (KHK) und Familienanamnese zeigen ähnliche Muster zwischen den Gruppen, mit p-Werten, die durchweg über 0,45 liegen und somit keine signifikanten Unterschiede signalisieren.

Die Rauchgewohnheiten, unterteilt in aktives Rauchen, ehemaliges Rauchen und Niemals-Rauchen, weisen ebenso keine statistischen Differenzen auf, was durch p-Werte wie 0,37 für aktives Rauchen bestätigt wird. Die medianen Packjahre liegen für die Kontrollgruppe bei 47 und für die PTA-Gruppe bei 52,5, mit einem p-Wert von 0,71.

Die Medikation, einschließlich der Verwendung von Aspirin, Clopidogrel, Marcumar, neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK), ACE-Hemmern/AT1-Blockern und Statinen, wird ebenfalls prozentual dargestellt. Hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der Body-Mass-Index (BMI) beider Gruppen zeigt mit Medianwerten von 27,4 kg/m² für die Kontrollen und 28,1 kg/m² für die PTA-Gruppe und einem p-Wert von 0,74 ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-2: Grundlegende Labormerkmale und Entzündungsmarker in der Studienpopulation

	Kontrollen (n = 20)	PTA (n = 21)	p Wert
Glukose (mg/dl)	100,00 [91,25; 124,75]	111,00 [92,50; 178,00]	0,24
HbA1c (%)	5,85 [5,63; 6,50]	6,00 [5,70; 7,80]	0,33
Triglyzeride (mg/dl)	157,50 [89,50; 275,75]	150,00 [109,00; 184,00]	0,49
Gesamtcholesterin (mg/dl)	207,00 [147,00; 232,25]	172,00 [155,50; 197,50]	0,27
LDL-Cholesterin (mg/dl)	121,50 [65,25; 160,0]	93,00 [73,00; 112,50]	0,42
HDL-Cholesterin (mg/dl)	47,50 [40,25; 55,00]	48,00 [40,00; 62,50]	0,22
Fibrinogen (mg/dl)	347,00 [312,00; 395,75]	363,00 [310,00; 391,50]	0,38
CRP (mg/dl)	2,15 [0,93; 2,90]	1,40 [0,77; 3,85]	0,97
Leukozyten/nl	7,85 [6,11; 9,03]	7,87 [6,73; 9,38]	0,89
Monozyten (%)	6,60 [5,80; 8,00]	6,60 [5,85; 7,35]	0,82
Monozyten/ml	4,78 [4,02; 6,15] × 10 ⁵	5,35 [4,25; 5,78] × 10 ⁵	0,80
PMN (%)	61,60 [55,70; 67,40]	61,10 [53,15; 64,25]	0,56
PMN/ml	3,93 [3,20; 5,41] × 10 ⁶	4,27 [3,16; 5,33] × 10 ⁶	0,87

Die Werte sind als Median (25. Perzentil/75. Perzentil) angegeben.

In der oben dargestellten Tabelle werden grundlegende Labormerkmale und Entzündungsmarker zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Glukose, HbA1c: Glukose und HbA1c (=Glykosyliertes Hämoglobin) sind Marker für den Blutzuckerspiegel bzw. die durchschnittliche Blutzuckerkontrolle über die letzten zwei bis drei Monate. Die Werte zeigen einen leichten Anstieg bei der PTA-Gruppe, allerdings ist der p-Wert in beiden Fällen größer als 0,05, was bedeutet, dass der Unterschied statistisch nicht signifikant ist. Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin geben Aufschluss über das Lipidprofil unserer Studienteilnehmer. Ein hohes LDL-Cholesterin ist mit einem erhöhten Risiko für Herzerkrankungen verbunden. Die PTA-Gruppe zeigt niedrigere LDL- und etwas höhere HDL-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe, was potenziell positiv ist. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Fibrinogen, CRP (=C-reaktives Protein) und Leukozyten geben Aufschluss von Entzündungen im Körper herangezogen. Fibrinogen ist ein Blutgerinnungsfaktor, der bei Entzündungen oft erhöht ist, während CRP ein allgemeiner Entzündungsmarker ist. Leukozyten (weiße Blutzellen) sind ebenfalls Indikatoren für Entzündungen oder Infektionen. Die Werte weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf, was darauf hindeutet, dass es keinen deutlichen Unterschied im Entzündungsstatus gibt. Monozyten und polymorphkernige Neutrophile (=PMN) sind Typen von weißen Blutzellen, die eine Rolle bei der Immunantwort spielen. Die angegebenen Prozentwerte und absoluten Zahlen zeigen, wie groß der Anteil dieser Zellen im

Vergleich zu anderen Leukozyten ist. Auch hier sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant.

Insgesamt zeigen die Daten, dass es zwischen den Kontrollpersonen und den PTA-Patienten hinsichtlich der gemessenen Labormerkmale und Entzündungsmarker keine statistisch signifikanten Unterschiede gibt (p -Wert $> 0,05$ in allen Fällen). Dies deutet darauf hin, dass eine PTA entweder keinen deutlichen Einfluss auf diese spezifischen Biomarker hat oder dass die Studie möglicherweise nicht genügend statistische Power besitzt, um vorhandene Unterschiede aufzudecken. Die Interpretation solcher Daten erfordert ein tiefgehendes Verständnis sowohl der untersuchten Krankheitsbilder als auch der statistischen Methoden, einschließlich der Einschränkungen des p -Werts und der Bedeutung der Perzentilbereiche zur Einschätzung der Datenverteilung.

4.2 Analyse der ROS-Produktion

Tabelle 4-3: ROS-Produktion

	Erstuntersuchung	Nachuntersuchung	p Wert
Kontrollen			
Basal 20 min.	66,80 [42,10; 108,60]	35,10 [19,80; 68,70]	0,02
PDBu 20 min.	42.349,10 [28.463,20; 58.558,10]	30.313,10 [21.131,60; 46.581,10]	0,05
PTA			
Basal 20 min.	57,10 [27,30; 94,10]	20,30 [15,20; 38,70]	0,002
PDBu 20 min.	32.115,50 [23.013,70; 51.576,00]	25.915,70 [17.244,30; 34.027,10]	0,05

Die Werte sind als Median (25. Perzentil/75. Perzentil) angegeben.
Statistisch relevante Abweichungen sind **fett** hervorgehoben.

Die Analyse der Veränderungen in der ROS-Produktion zeigte bei Studienbeginn keinen signifikanten Unterschied zwischen der PTA- und Kontrollgruppe in Bezug auf die NOX2-Aktivität (= NADPH-Oxidase-2) unter Basal- und unter PDBu-stimulierten Bedingungen. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hingegen zeigten beide Gruppen eine signifikante Reduktion der ROS-Produktion nach NOX2-Stimulation unter "basalen 20-minütigen" Bedingungen (Tabelle 4-3).

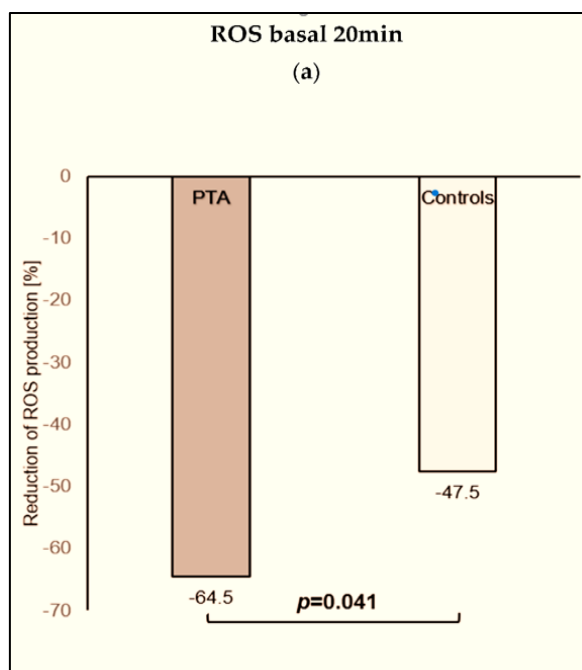


Abbildung 4-1: Relative Reduktion der basalen Gesamt-Blut (Leukozyten) ROS-Produktion als % des Wertes bei Aufnahme in den beiden Behandlungsgruppen nach drei Monaten.

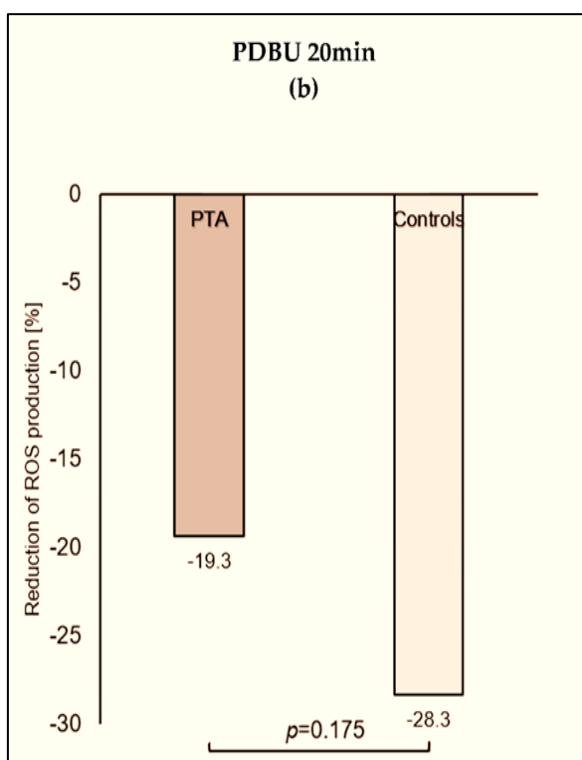


Abbildung 4-2: Relative Reduktion der durch PDBu stimulierte ROS-Produktion als % des Wertes bei Aufnahme in den beiden Behandlungsgruppen nach drei Monaten.

Die relative Reduktion der ROS-Produktion nach NOX2-Stimulation unter basalen Bedingungen im Follow-up war signifikant höher in der PTA-Gruppe als in der Kontrollgruppe. Bezüglich der NOX2-Stimulation durch PDBu zeigten beide Gruppen eine Reduktion der ROS-

Produktion beim Follow-up, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Hinsichtlich der relativen Reduktion der ROS-Produktion nach NOX2-Stimulation mit PDBU beim Follow-up gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.3 Analyse des ABI, absolute Claudicationsdistanz und initiale Claudicationsdistanz

Tabelle 4-4: ABI, ACD und ICD bei Erst- und Nachuntersuchung (Follow-Up, FU)

	Kontrollen (n = 20)	PTA (n = 21)	p Wert
Knöchel-Arm-Index (ABI) (m)	0,84 [0,63; 0,96]	0,58 [0,50; 0,75]	0,003
Knöchel-Arm-Index (ABI) FU (m)	0,73 [0,57; 0,86]	0,90 [0,75; 1,00]	0,047
Absolute Gehstrecke (ACD) (m)	266,50 [123,75; 300,00]	90,00 [73,50; 135,50]	0,001
Absolute Gehstrecke (ACD) FU (m)	300,00 [180,00; 300,00]	300,00 [138,50; 300,00]	0,42
Initiale Gehstrecke (ICD) (m)	115,00 [64,50; 235,00]	60,00 [42,50; 93,00]	0,03
Initiale Gehstrecke (ICD) FU (m)	200,00 [117,00; 300,00]	200,00 [105,00; 300,00]	0,84

Die Werte sind als Median (25. Perzentil/75. Perzentil) angegeben.

Statistisch relevante Abweichungen sind **fett** hervorgehoben (Koppe-Schmeißer et al., 2021).

Tabelle 4-5: ABI, ACD und ICD bei Erst- und Nachuntersuchung in der PTA-Gruppe

	Baseline	Follow-up	p Wert
Knöchel-Arm-Index (ABI) (m)	0,58 [0,50; 0,75]	0,90 [0,75; 1,00]	0,001
Absolute Gehstrecke (ACD) (m)	90,00 [73,50; 135,50]	300,00 [138,50; 300,00]	0,001
Initiale Gehstrecke (ICD) (m)	60,00 [42,50; 93,00]	200,00 [105,00; 300,00]	<0,0001

Die Werte sind als Median (25. Perzentil/75. Perzentil) angegeben.

Statistisch relevante Abweichungen sind **fett** hervorgehoben (Koppe-Schmeißer et al., 2021b)

Tabelle 4-6: ABI, ACD und ICD bei Erst- und Nachuntersuchung in der Kontrollgruppe

	Baseline	Follow-up	p Wert
Knöchel-Arm-Index (ABI) (m)	0,84 [0,63; 0,96]	0,73 [0,57; 0,86]	0,13
Absolute Gehstrecke (ACD) (m)	266,50 [123,75; 300,00]	300,00 [180,00; 300,00]	0,04
Initiale Gehstrecke (ICD) (m)	115,00 [64,50; 235,00]	200,00 [117,00; 300,00]	0,002

Die Werte sind als Median (25. Perzentil/75. Perzentil) angegeben.

Statistisch relevante Abweichungen sind **fett** hervorgehoben (Koppe-Schmeißer et al., 2021c).

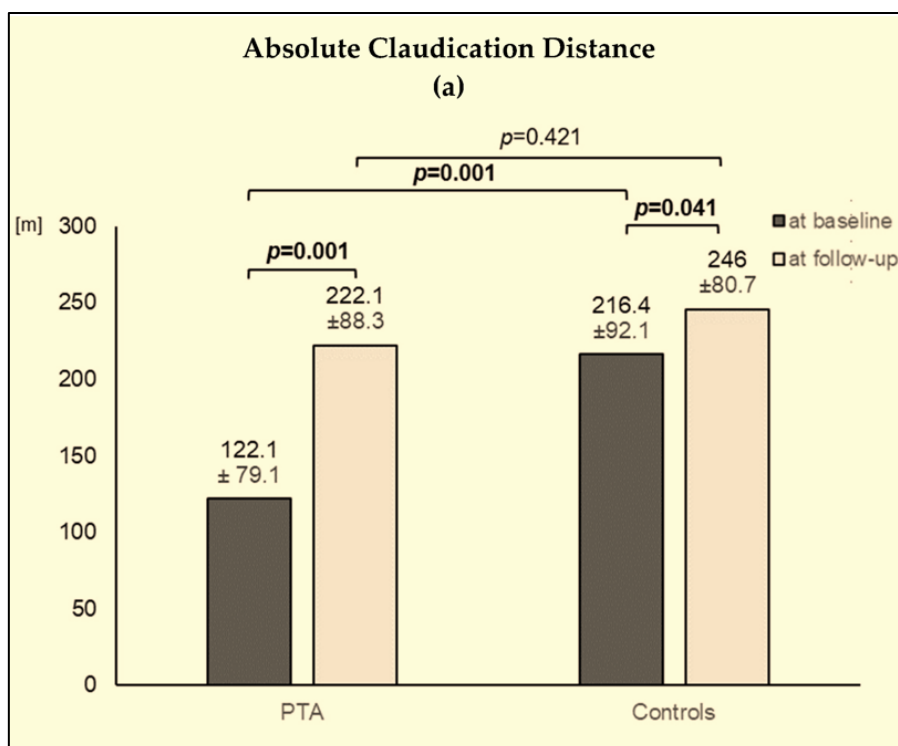


Abbildung 4-3: Absolute Claudicationsdistanz

(a) Absolute Claudicationsdistanz in den beiden Behandlungsgruppen zu Beginn und bei der Nachuntersuchung nach 3 Monaten mit Training in beiden Gruppen. Die Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung präsentiert.

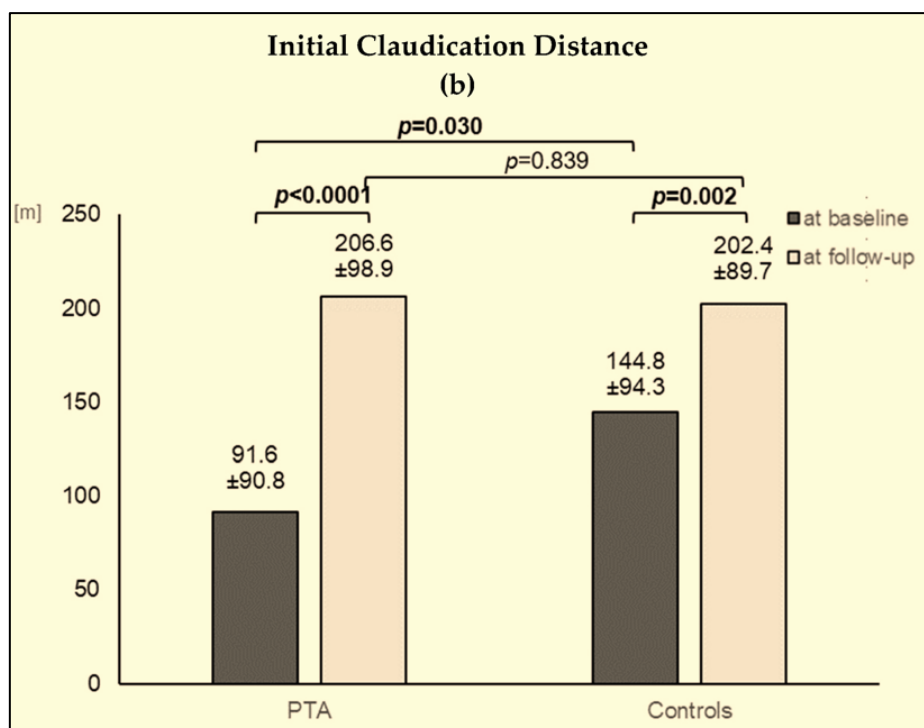


Abbildung 4-4: Initiale Claudicationdistanz

(b) Anfängliche Claudicationsdistanz in den beiden Behandlungsgruppen zu Beginn und bei der Nachuntersuchung nach 3 Monaten mit Training in beiden Gruppen. Die Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung präsentiert.

Bei der Erstuntersuchung war die absolute Claudicationsdistanz (ACD) sowie die initiale Claudicationsdistanz (ICD) signifikant geringer in der PTA-Gruppe (Tabelle 4-4). Folglich wurde auch ein signifikant niedrigerer Knöchel-Arm-Index (ABI) in der PTA-Gruppe gemessen von 0,58 im Vergleich mit der Kontrollgruppe, die mit einem Wert im Median von 0,84 startete und sich in der Nachuntersuchung minimal verringerte auf 0,73 ohne statistische Signifikanz $p=0,047$ (Tabelle 4-5).

Beim Follow-up verbesserte sich der ACD Wert auf 300m und der ICD-Wert auf 200m in der PTA-Gruppe mit nSET auf (Abbildungen 2a und 2b). In der Kontrollgruppe hingegen zeigten sich keine so prägnanten Ergebnisse. Sie wiesen im Median einen Wert der ACD von 266,50 m auf und im Follow-up einen ICD-Wert von 300m mit nSET (Abbildungen 2a und 2b). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich ACD oder ICD zwischen den beiden Gruppen beim Follow-up (Tabelle 4a). In Bezug auf den ABI gab es eine signifikante Zunahme beim Follow-up in der PTA-Gruppe. (Tabelle 4b). Im Gegensatz dazu gab es in der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung in der ABI-Messung (Tabelle 4c).

Die Ergebnisse zeigen, dass die PTA-Gruppe bei allen gemessenen Parametern (ABI, ACD und ICD) signifikante Verbesserungen in der Nachuntersuchung erfährt, was auf die Effektivität der Behandlung hinweist. Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung nur in der absoluten und initialen Gehstrecke, während der ABI sank, was auf eine natürliche Progression der Krankheit ohne Behandlung oder auf andere, nicht behandelte Faktoren oder auch nicht untersuchte Faktoren hindeuten könnte.

5 Diskussion

5.1 Auswirkung von nSET auf Gehstrecke, des ABIs, ACDs und der ICD

In diesem Abschnitt möchte ich zunächst die gewonnenen Erkenntnisse über den Einfluss eines nicht nSETs in den Kontext der aktuellen Literatur bringen. Anhand unserer Studiergebnisse zeigten erstmalig eine reduzierte ROS-Produktion, begleitet von einer Verbesserung klinischer Parametern wie ABI, ACD und ICD nach einer Kombination aus endovaskulärer Therapie und Training. Parallel zeigten unsere Daten, dass eine interventionelle Therapie wie PTA möglicherweise zu einer längeren schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit intermittierender Claudicatio führt und es den Patienten ermöglicht, effizientes Training durchzuführen- in unserem Fall nSET.

Die endovaskuläre Therapie in Kombination mit Training führt zu einem geringeren Aktivierungszustand der Leukozyten, wie durch die Reduktion der ROS-Produktion aus NOX2 im Vollblut gezeigt wird, und verbessert somit ABI, ACD und ICD. Weitere randomisierte Studien, die den Einfluss interventioneller Therapien auf Entzündungen und den Verlauf der pAVK untersuchen, sind dringend erforderlich. Um die Validität und Reliabilität der Forschungsergebnisse zu steigern, ist es einerseits erforderlich, die Studienpopulation durch die Inklusion einer umfangreicheren Patientenkohorte zu erweitern. Andererseits ist es essentiell, die Dauer des Follow-Up-Zeitraums zu verlängern, um longitudinale Daten zu generieren, die eine robustere Analyse der Langzeitwirkungen und -outcomes ermöglichen.

5.2 RECCORD

2019 startete ein Register von mehr als 25 Einrichtungen der Gesundheitsversorgung, Krankenhäuser und Arztpraxen „Recording Courses of Vascular Diseases“ (RECCORD) genannt, an dem auch unser Zentrum beteiligt ist. Es werden Daten von Patienten gesammelt, die aufgrund ihrer pAVK eine Katheterbehandlung zur Verbesserung der Perfusion erhalten. RECCORD hat sich als zentrales Register in der Gefäßmedizin in Deutschland positioniert und wird von der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) bereitgestellt, um die Therapie weiter zu verbessern. Für die Jahre 2019 und 2020 hat die DGA einen ersten Qualitätsbericht veröffentlicht, der den teilnehmenden Einrichtungen detaillierte Informationen über die Indikationsstellung, Ausführung, Sicherheit und den Erfolg der Katheterinterventionen sowie der weiteren Arteriosklerosebehandlung bietet. Dieser Report bietet jeder beteiligten Institution die Möglichkeit, die eigene Versorgungsqualität kritisch zu evaluieren und, falls notwendig, Optimierungsmaßnahmen zu initiieren, indem Vergleiche sowohl mit aggregierten Daten als auch mit den Resultaten anderer Institutionen eingestellt werden. Weiterhin legt RECCORD besonderen Wert auf die kontinuierliche Langzeitüberwachung der Patienten, was sich im Qualitätsbericht durch detaillierte Darstellungen zur Steigerung der Lebensqualität mittels endovaskulärer Interventionen und Berichte über nachfolgende Ereignisse, wie wiederholte Kathetereingriffe, vaskuläre Operationen oder Amputationen binnen eines Jahres nach der initialen Katheterbehandlung, manifestiert. Durch RECCORD trägt die DGA wesentlich zur Forschung im Bereich Qualität und Patientensicherheit bei pAVK bei (Malyar et al., 2020).

5.3 Biomarker

Die in der Tabelle 4-2 dargestellten Daten vergleichen grundlegende Labormerkmale und Entzündungsmarker zwischen der Kontrollgruppe und den Personen, die eine Intervention erhielten. Laborwerte wie Glukose und HbA1c (Glykosyliertes Hämoglobin) zeigten einen

nicht signifikanten Anstieg in der PTA-Gruppe, was auf eine Tendenz hinweisen könnte, dass diese Patientin insgesamt entweder schlechtere Blutglukosekontrollen haben oder nicht optimal behandelt werden. Im Lipidprofil (Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin) zeigte die Gruppe der PTA-Patienten niedrigere LDL- und etwas höhere HDL-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe, was potenziell positiv ist, jedoch ohne statistische Signifikanz auch hier eher eine mögliche Erklärung in der Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren liegt und nicht auf die Intervention zurückzuführen ist. Die Marker Fibrinogen, CRP und Leukozyten, welche Indikatoren für Entzündungen und Infektionen sind, waren in beiden Gruppen nicht signifikant. Monozyten und polymorphkernige Neutrophile (=PMN) zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Die Tatsache, dass die Unterschiede zwischen den Kontrollpersonen und den PTA-Patienten in Bezug auf die gemessenen Labormerkmale und Entzündungsmarker nicht statistisch signifikant sind, könnte durch mehrere Faktoren bedingt sein. Die Größe der Stichproben ($n = 20$ für Kontrollen und $n = 21$ für PTA) ist relativ klein. Eine geringe Stichprobengröße reduziert die statistische Power einer Studie, was bedeutet, dass es schwieriger ist, einen tatsächlich vorhandenen Effekt nachzuweisen. Es besteht also eine höhere Wahrscheinlichkeit, einen Fehler vom Typ II zu begehen, bei dem fälschlicherweise angenommen wird, dass kein Unterschied besteht, wenn tatsächlich einer existiert. Wenn eine große Variabilität innerhalb der Gruppen besteht, die Messwerte der Teilnehmer einer starken Streuung aufweisen, kann dies die Fähigkeit, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen, verringern. Hohe Variabilität kann durch diverse Faktoren bedingt sein, wie individuelle Unterschiede in Lebensstil, Genetik, Umweltfaktoren und der Schwere der Erkrankung. Die Effektgröße bezieht sich darauf, wie groß der Unterschied zwischen den Gruppen tatsächlich ist. Wenn die tatsächlichen Unterschiede zwischen den Gruppen klein sind, selbst wenn sie klinisch relevant sein könnten, ist es schwieriger, statistische Signifikanz zu erreichen, besonders bei kleinen Stichprobengrößen. Die Präzision der verwendeten Labormethoden kann auch eine Rolle spielen. Wenn die Methoden zur Messung der Labormerkmale oder Entzündungsmarker eine hohe Variabilität oder einen hohen Fehlergrad aufweisen, kann dies die Fähigkeit beeinträchtigen, echte Unterschiede zwischen den Gruppen zu identifizieren. Die Art der Auswahl der Studienteilnehmer kann ebenfalls eine Rolle spielen. Sind die Teilnehmer nicht zufällig ausgewählt worden oder sind sie nicht repräsentativ für die gesamte Population der Personen mit PTA oder gesunde Kontrollpersonen, könnte dies die Generalisierbarkeit und die Signifikanz der Ergebnisse beeinträchtigen. Die Ausgangswerte der Teilnehmer in Bezug auf die gemessenen Marker könnten bereits eine breite Streuung aufweisen, was bedeutet, dass zusätzliche Variationen durch die Erkrankung oder Behandlung schwieriger nachzuweisen sind.

Nicht signifikante Ergebnisse bedeuten nicht notwendigerweise, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt; sie können auch auf methodische Einschränkungen oder die oben genannten Faktoren zurückzuführen sein. Eine sorgfältige Überprüfung des Studiendesigns, der Methodik und der Analyse ist erforderlich, um die Ergebnisse richtig zu interpretieren und zu verstehen, welche Schlussfolgerungen gezogen werden können.

5.4 Auswirkung auf Entzündung und oxidativen Stress

Hinlänglich bekannt ist inzwischen, dass Atherosklerose durch Entzündungen und oxidativen Stress beeinflusst wird und daher als chronische Entzündungskrankheit eingestuft wird (Stocker & Keaney, 2005). Entzündungen erhöhen die Produktion von ROS (Nathan, 2002b) (Dopheide et al., 2013d), was zu einer endothelialen Dysfunktion und einem Progress der Atherosklerose führt (Dopheide et al., 2015c) und einen *circulus vitiosus* in Gang setzt. Umso wichtiger erscheint es, Patienten mit pAVK so früh wie möglich zu behandeln. Internationale Leitlinien empfehlen derzeit als primäre Therapie für Patienten mit *Claudicatio intermittens* ein Bewegungstraining (Aboyans et al., 2017), (Gerhard-Herman et al., 2017b).

Die ACD und ICD war in unserer PTA- Gruppe zu Beginn der Studie signifikant niedriger gegenüber der Kontrollgruppe, steigerte sich im Follow-Up um 210 m ACD und 140 m ICD jedoch noch deutlicher als die Kontrollgruppe mit 33 m ACD und 85 m ICD.

In einer Übersichtsarbeit, die 30 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1816 Patienten mit IC untersuchte verbesserten sich durch Training ACD und ICD um 109 und 82 m. Diese Verbesserungen hielten bis zu 2 Jahren Nachbeobachtungszeit an. Darüber hinaus verbesserten sich ACD und ICD um ExT die Lebensqualität. Bewegungstherapie verbesserte nicht die Knöchel-Arm-Index (ABI) (Lane et al., 2014).

Ob SET kardiovaskuläre Ereignisse reduziert und die Lebenserwartung verbessert, ist noch unklar. SET ist effektiver als nSET. In 14 Studien, in denen Teilnehmer entweder SET oder nSET zugewiesen wurden (1002 Teilnehmer), stieg die maximale und schmerzfreie Gehstrecke um fast 180 Meter zugunsten der SET. Diese Vorteile blieben nach einem Jahr bestehen. Die meisten Studien verwenden Programme von mindestens drei Monaten Dauer mit einer Mindeststundenzahl von 3 Stunden pro Woche, wobei bis zur maximalen oder submaximalen Gehstrecke gegangen wird. Langfristige Vorteile von SET sind weniger klar und hängen weitgehend von der Patienten-Compliance ab. nSET ist sicher und eine routinemäßige kardiale Untersuchung im Voraus ist nicht erforderlich. Es ist auch kostengünstiger als nSET, wird jedoch nicht überall erstattet oder angeboten. Obwohl heim-basierte Lauftraining nicht so effektiv ist wie angeleitetes Training ist es eine nützliche Alternative mit positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität und die funktionelle Gehkapazität im Vergleich zur reinen

Gehberatung. Alternative Bewegungsformen (z.B. Radfahren, Krafttraining und Oberarm-Ergometrie) können nützlich sein, wenn Gehübungen für Patienten keine Option sind, da auch diese wirksam gezeigt wurden. SET ist bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLTI) unmöglich, kann jedoch nach erfolgreicher Revaskularisierung in Betracht gezogen werden.

In unserer früheren Studie beobachteten wir eine Verringerung des oxidativen Stresses durch eine geringere ROS-Produktion bei Patienten mit pAVK, die zu Hause trainierten (Dopheide et al., 2015d). Bei der Recherche und Themenfindung zu meiner Dissertation ist aufgefallen, dass wenig über den Einfluss einer endovaskulären Therapie wie der PTA in Kombination mit einem Bewegungstraining auf oxidativen Stress und Entzündungen bei Patienten mit pAVK bekannt ist. Häufig sind Patienten mit pAVK zu Beginn der Behandlung aufgrund ihrer sehr kurzen schmerzfreien Gehstrecken in ihrer Fähigkeit, ein Bewegungstraining durchzuführen, stark eingeschränkt. Daher lag unser Fokus auf den Veränderungen des oxidativen Stresses und der Gehstrecke bei Patienten, die sich einer endovaskulären Therapie mit PTA in Verbindung mit einem konsequenten Bewegungstraining unterzogen. Nach durchschnittlich drei Monaten Training wurde in beiden Gruppen ein Anstieg von ICD und ACD im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt. Diese Ergebnisse stimmen mit unserer früheren Studie (Dopheide et al., 2015e) überein, in der gezeigt wurde, dass ein Bewegungstraining, auch in einer nicht supervidierten Form (Dopheide et al., 2016b) erfolgreich zur Verbesserung der Gehstrecke und Inflammation bei Patienten mit pAVK beiträgt. Zu Beginn unserer Studie hatten die Patienten mit pAVK, die später einer PTA zugeführt wurden, eine deutlich kürzere schmerzfreie und absolute Gehstrecke, was sie daran hinderte, regelmäßig ein ausreichendes Bewegungstraining durchzuführen. Die Intervention durch PTA war daher notwendig, um diesen Patienten die Chance zu geben, ihre reduzierte Gehstrecke mittels Realisation ihres Bewegungsprogramms weiter zu steigern.

Der ABI stieg in der PTA-Gruppe bei der Nachuntersuchung signifikant an, im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Vergleicht man die ABI-Messungen bei der Nachuntersuchung zwischen beiden Gruppen, so blieb der ABI in der PTA-Gruppe signifikant höher.

Die Patienten der Kontrollgruppe hatten zu Beginn des Trainingsprogramms einen signifikant höheren ABI als die der PTA-Gruppe, was mit den gemessenen Unterschieden bei den Gehstrecken übereinstimmte. Die Förderung der Gehstrecke und des ABI war jedoch in der PTA-Gruppe auffälliger, was auf die verbesserte periphere Durchblutung nach der Revaskularisierung der großen Extremitätengefäße zurückzuführen ist.

Im Gegensatz dazu ging die Steigerung der Gehstrecke in der Kontrollgruppe nicht mit einer Verbesserung des ABI einher, was darauf zurückzuführen ist, dass die Optimierung der

Gehstrecke durch eine verbesserte Kollateralisierung (d. h. Arteriogenese) verursacht wurde (Dopheide, Rubrech, et al., 2016) die in den meisten Fällen bei einer regelmäßigen ABI-Messung nicht beobachtet wird. Daher war die im Follow-Up beobachtete Veränderung in der Kontrollgruppe stabil und zeigte keine signifikante Veränderung. In einer Metaanalyse wurde zusammengefasst, dass sich durch Bewegungstraining sich ACD, ICD und Lebensqualität der Patienten verbesserten, jedoch anders als in unserer Studie nicht der ABI (Dopheide, Rubrech, et al., 2016).

Die ROS-Produktion betreffend zeigten beide Gruppen eine signifikante Verringerung der basalen ROS-Produktion, obwohl die relative Verringerung der ROS-Produktion (prozentuale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert) in der PTA-Gruppe höher war als in der Kontrollgruppe, was auf einen schlechteren Redox-Zustand und einen schwereren PAD-Score bei den Patienten, denen eine PTA empfohlen wurde, hinweisen könnte. Die PDBu-stimulierte ROS-Produktion zeigte bei der Nachuntersuchung in beiden Gruppen eine relative Verringerung, verfehlte aber das Signifikanz-Niveau. Dies stimmt mit unserer früheren Studie überein, in der wir eine geringere ROS-Produktion bei Patienten mit pAVK unter häuslichem Bewegungstraining beobachteten. Darüber hinaus nahmen die schmerzfreie und die absolute Gehstrecke zu (Dopheide et al., 2015f). Eine mögliche Erklärung für die hohe ROS-Produktion bei pAVK-Patienten könnte auf der verstärkten Expression von TREM-1 auf PMNs von pAVK-Patienten beruhen (Dopheide et al., 2013e) was zu einer intensiveren Interaktion mit Thrombozyten führt und somit deren ROS-Produktion erhöht (Steven et al., 2017b), (Haselmayer et al., 2007). Die zentrale Rolle der ROS-Bildung wird auch durch eine frühere Studie gestützt, in der gezeigt wurde, dass die schmerzfreie Gehstrecke erhöht und die Spitzenschmerz bei Claudicatio durch die Behandlung von 28 Patienten mit pAVK mit dem Antioxidans Alpha-Liponsäure verringert wurde (Vincent et al., 2007).

Schließlich zeigte sich bei 251 Patienten mit pAVK ein negativer Zusammenhang zwischen der Gehstrecke und den Entzündungsmarkern in den Endothelzellen, aber ein positiver Zusammenhang mit der zirkulierenden antioxidativen Kapazität (Gardner et al., 2015).

5.5 Limitationen unserer Studie

Eine Limitation der Aussagekraft unserer Ergebnisse ist, dass ausschließlich Patienten mit IC im Rutherford-Stadium 3 einbezogen wurden. Patienten, die in ihren täglichen Aktivitäten sehr eingeschränkt und symptomatisch waren, wurden aufgrund Ihrer klinischen Symptomatik sowie der Tatsache, dass ACD und ICD in der PTA-Gruppe zu Studienbeginn signifikant niedriger waren, für die PTA-Gruppe ausgewählt. Der Ausgangs-ABI in der PTA-Gruppe war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe; daher bestand aufgrund der klinischen

Entscheidung für eine PTA ein Bias bereits bei Einschluss in die Studie, obgleich sich beide Gruppen im gleichen Stadium der pAVK befanden.

Unsere Patienten führten nicht-supervidiertes Training, was eher als Problem des Angebots als der mangelnden Adhärenz zu sehen ist. Obwohl wir die Patienten instruierten hinsichtlich Ihres Trainingsprogrammes, konnten wir nicht überprüfen, ob das häusliche Training nach dem abgesprochenem Plan durchgeführt wurde. Es existiert dementsprechend ein Mangel an Compliance-Informationen (ob und wie das Training durchgeführt wurde) sowie ein Mangel an Standardisierung (mit welcher Intensität trainiert wurde).

Meiner Meinung nach ist dies ein weiterer Appell an uns Mediziner. Da Aufgrund der offensichtlichen Entwicklung von Definitionen und Methoden im Laufe der Zeit direkte Vergleich zwischen historischen und neueren Studien unabdingbar sind, um mit am Fortschritt teilzunehmen im Sinne unserer Patienten.

5.6 Experimentelle Ansätze zur Reduktion von Entzündungsprozessen

Bei der Recherche zum Thema Atherosklerose zeigte sich zunehmendes wissenschaftliches Interesse an der Therapie der inflammatorischen Komponente der Erkrankung.

Einige klinische Studien haben gezeigt, dass das gezielte Bekämpfen von Entzündungen kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren kann. Die "Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study" (CANTOS) schloss Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach Myokardinfarkt ein, die erhöhte Entzündungsparameter ($\text{CRP} \geq 2 \text{ mg/l}$) aufwiesen (Ridker et al., 2017b).

Die Teilnehmer, die einer Therapie mit Canakinumab, einem Antikörper, der das proinflammatorische Zytokin IL-1 β neutralisiert, unterzogen wurden, zeigten eine 15%-ige relative Risikoreduktion für rezidivierende Myokardinfarkte, Schlaganfälle oder kardialen Tod. Bei einer Analyse der behandelten Personen erzielten diejenigen, die mit einer größeren als dem Median liegenden Reduktion im CRP auf die IL-1 β -Neutralisierung reagierten, eine 26%-ige Reduktion des primären Endpunkts sowie eine Abnahme der allgemeinen Sterblichkeit. Da IL-1 β an der Abwehr des Immunsystems beteiligt ist, war es nicht überraschend, dass CANTOS einen kleinen, aber statistisch signifikanten Anstieg von Infektionen (einschließlich tödlicher Infektionen) bei mit Canakinumab randomisierten Patienten zeigte. Dieser Ansatz könnte für die Behandlung der pAVK- eine Perspektive für neue Studien darstellen.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie an 4745 Patienten nach stattgefundenem Herzinfarkt wurde die Wirkung des antiinflammatorischen Wirkstoffs Colchicin hinsichtlich

kardiovaskulärer Komplikationen untersucht. 2366 Patienten wurden der Colchizingruppe zugeteilt, und 2379 der Placebogruppe. Die Patienten wurden über eine Medianzeit von 22,6 Monaten nachverfolgt. Der kombinierte primäre Endpunkt bestehend aus Tod, Reanimation, Herzinfarkt und Schlaganfall trat bei 5,5% der Patienten in der Colchizingruppe im Vergleich zu 7,1% in der Placebogruppe signifikant seltener auf (Tardif et al., 2019b). Diese Erkenntnisse stärken nicht nur die Entzündungshypothese der Atherosklerose, sondern könnten auch Colchicin als einen direkt einsetzbaren, entzündungshemmenden Therapieansatz bei Patienten mit pAVK darstellen.

5.7 Neueste Medikamentöse Therapie- Ansätze der Atherosklerose

Vermeintlich Aufmerksamkeit gilt aktuell der Schnittstelle zwischen Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Lange Zeit dominierte eine auf Glukose konzentrierte Sicht diabetischer Komplikationen (Libby & Plutzky, 2002). Während mikrovaskuläre Komplikationen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie auf eine Senkung des Blutzuckers reagieren, erwies sich das erhöhte Atherosklerose-Risiko bei Menschen mit D.m. bis vor kurzem als unzugänglich für traditionelle hypoglykämische Interventionen. Neuere Studien mit SGLT2-Inhibitoren und GLP1-Rezeptoragonisten deuten darauf hin, dass die makrovaskulären Komplikationen des D.m. Mechanismen jenseits der Blutzuckersenkung involvieren. Diese Medikamente der neuesten Generation versprechen Fortschritte in der Prävention von kardiovaskulären Komplikationen des D.m. einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen und Tod. Der Erfolg dieser Medikamente bei der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse betont Schutzmechanismen über die Glukosesenkung hinaus; die Untersuchung dieser Mechanismen verspricht neue Wege im Verständnis und in der Behandlung von Atherosklerose und Herzinsuffizienz, (Zinman et al., 2015), (Perkovic et al., 2019), (Neuen et al., 2018), (Investigators, 2019), (Marso et al., 2016), (Marso, Bain, et al., 2016), (R. Investigators, 2019).

5.8 Ausblicke und neue Erkenntnisse zu inflammatorischen Prozessen und oxidativem Stress

Die Rolle von Entzündungskaskade und Leukozyten in der Pathogenese der Atherosklerose wurde in dieser Arbeit bereits ausführlich dargestellt. Hier wird beschrieben, wie Entzündungsreaktionen und oxidativer Stress durch traditionelle und neu entdeckte Risikofaktoren mit Veränderungen von Arterien zusammenhängen. Spezifische experimentelle Beweise oder detaillierte Ausführungen zu oxidativem Stress sind in dem gegebenen Auszug nicht direkt genannt, aber die Erwähnung von Inflammation impliziert die Rolle von oxidativem Stress, da diese Prozesse miteinander verknüpft sind in der

Pathogenese von Atherosklerose. Aussichtsreich für zukünftige Untersuchungen scheint zu sein, dass die neu entdeckten Entzündungsfaktoren in die aktuelle medizinische Forschung eingeht, insbesondere im Kontext chronischer Erkrankungen wie Atherosklerose. Eine breite Palette von Molekülen und Zelltypen, die an der Regulierung von Entzündungsprozessen beteiligt sind, werden erforscht. Ein kurzer Ausblick in laufende und zukünftige Forschungsarbeiten über biologische Marker soll an dieser Stelle erlaubt sein.

NLRP3-Inflammasom: Das NLRP3-Inflammasom spielt eine zentrale Rolle in der angeborenen Immunantwort durch seine Fähigkeit, proinflammatorische Zytokine wie IL-1 β zu aktivieren. Es ist beteiligt an einer Vielzahl von Krankheiten, von metabolischen Störungen bis kardiovaskulären Erkrankungen.

Interleukin-6 (IL-6) Signalwege: Obwohl IL-6 schon bekannt ist, haben neuere Studien seine komplexe Rolle bei Entzündungen, insbesondere seine pro- und anti-entzündlichen Effekte, weiter aufgedeckt. Spezifische Signalwege von IL-6, einschließlich des klassischen und des Trans-Signaling-Weges, haben spezifische Auswirkungen auf Entzündungsprozesse.

Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP): CHIP bezieht sich auf somatische Mutationen in hämatopoetischen Stammzellen, die zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Entzündungsprozesse führen können. Es ist ein relativ neu identifizierter Risikofaktor für Atherosklerose.

MikroRNA (miRNA): miRNAs sind kleine, nicht-kodierende RNA-Moleküle, die eine wichtige Rolle bei der Regulation von Genexpression spielen. Neuere Forschungen haben gezeigt, dass bestimmte miRNAs bei der Regulierung von Entzündungsprozessen und der Entwicklung von Atherosklerose eine Rolle spielen.

High-Mobility Group Box 1 (HMGB1): HMGB1 ist ein nukleäres Protein, das bei Zellschäden freigesetzt wird und als ein proinflammatorischer Mediator fungiert. Es wurde als ein Schlüsselakteur bei der Vermittlung von Entzündungsreaktionen und bei der Entwicklung von Atherosklerose identifiziert.

T-Helfer-17-Zellen (Th17-Zellen) und ihre Zytokine: Th17-Zellen sind eine Untergruppe der CD4⁺ T-Zellen, die proinflammatorische Zytokine produzieren, darunter Interleukin-17 (IL-17). Ihre Rolle bei der Förderung von Entzündungen in Autoimmunerkrankungen und ihre Beteiligung an der Atherosklerose werden zunehmend erforscht.

Gut Microbiota: Die Darmmikrobiota und ihre metabolischen Produkte, insbesondere kurzkettige Fettsäuren und andere Metaboliten, sind als wichtige Regulatoren von Entzündungen und Immunreaktionen erkannt worden. Die Veränderung der Mikrobiota-Zusammensetzung kann Entzündungsprozesse im Körper beeinflussen.

Diese Entdeckungen erweitern unser Verständnis von Entzündungsmechanismen und bieten neue Ansätze für die Behandlung und Prävention entzündungsbedingter Erkrankungen.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, Veränderungen der proinflammatorischen Marker und des oxidativen Stressniveaus bei Patienten zu analysieren, die sich vor dem Beginn häuslichen Bewegungstrainings einer endovaskulären Therapie unterziehen. Die Hypothese wurde aufgestellt, dass die endovaskuläre Therapie Patienten mit sehr begrenzter schmerzfreier Gehstrecke dazu befähigt, regelmäßiger zu trainieren, was zu einem reduzierten entzündlichen Status und einer verringerten ROS-Produktion führt.

Hierzu wurden insgesamt 41 Patienten mit claudicatio intermittens im Stadium Rutherford 3 in die Studie aufgenommen; 21 Patienten wurden mit PTA behandelt, 20 Patienten ohne endovaskuläre Therapie dienten als Kontrollgruppe. Alle Patienten erhielten eine Anleitung zur Durchführung des heimbasierten Bewegungstrainings. Zu Beginn der Studie und nach drei Monaten wurden ACD, ICD, ABI sowie Laborparameter der ROS- Bildung bestimmt.

Die Produktion von ROS zeigte in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion (PTA-Gruppe: $p = 0,002$; Kontrollgruppe: $p = 0,019$), wobei in der PTA-Gruppe eine relativ stärkere Abnahme zu verzeichnen war ($p = 0,014$).

Die ABI-Messungen offenbarten eine signifikante Zunahme in der PTA-Gruppe ($p = 0,001$), jedoch nicht in der Kontrollgruppe ($p = 0,127$). Bei einem Vergleich der Gruppen wies die PTA-Gruppe einen höheren ABI auf ($p = 0,047$).

Sowohl in der PTA- als auch in der Kontrollgruppe wurden signifikante Verbesserungen der absoluten und initialen Claudicatio-Distanzen beim Follow-up festgestellt (PTA-Gruppe: ACD: $p = 0,001$, ICD: $p < 0,0001$; Kontrollgruppe: ACD: $p = 0,041$, ICD: $p = 0,002$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Claudicatio-Distanzen beim Follow-up (ACD: $p = 0,421$, ICD: $p = 0,839$).

Zusammengefasst führte die Kombination aus endovaskulärer Therapie und Bewegungstraining zu einer geringeren Aktivierung der Leukozyten mit einer verminderten ROS-Produktion, was mit einer verbesserten peripheren Durchblutung, objektiviert durch den ABI, einer erhöhten Gehstrecke bis zum Einsetzen von Schmerzen (ACD) und einer erhöhten maximalen Gehstrecke ohne Schmerzen (ICD) einherging. Diese Befunde untermauern die Strategie, körperliches Training mit vorangehender endovaskulärer Therapie zu kombinieren, um die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit intermittierender Claudicatio zu optimieren.

Der Forschungsbereich Atherosklerose ist im Wandel. Atherosklerose ist ein globales Problem, deren Folgeerkrankungen die führende Todesursache darstellt. Die Risikofaktoren für Atherosklerose haben sich verändert durch bessere Behandlungsoptionen der Hyperlipoproteinämie, der Hypertonie und des reduzierten Nikotinabusus, während nicht-traditionelle Faktoren wie Schlafstörungen, körperliche Inaktivität, die Mikrobiomzusammensetzung, Luftverschmutzung und Umweltstress zunehmend Beachtung finden.

Besonders hervorzuheben sind die Rolle von inflammatorischen Prozessen und oxidativem Stress bei der Entstehung und den Komplikationen von Atherosklerose. Experimentelle Beweise und klinische Studien unterstützen die Bedeutung von Entzündungskaskaden in der Pathogenese der Atherosklerose und bieten neue therapeutische Interventionsansätze, die über die traditionelle Behandlung von Lipidstörungen hinausgehen.

Die Entdeckung von Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) als Risikofaktor für Atherosklerose und die damit verbundene Entzündungsreaktion des Körpers zeigt neue Verbindungen zwischen Atherosklerose und hämatopoetischer Stammzellmutation. Die Erkenntnisse aus der Forschung zu atherothrombotischen Risiken, einschließlich der Rolle von Lipoprotein(a) und triglyceridreichen Lipoproteinen (TGRL), erweitern das Verständnis von kardiovaskulären Risikofaktoren.

Abschließend möchte ich auf die Notwendigkeit eines ganzheitlichen Ansatzes zur Prävention und Behandlung von Atherosklerose, der sowohl Lebensstiländerungen als auch zielgerichtete medikamentöse Therapien umfasst, unterstreichen. Die Entwicklung neuer Therapien, die sich auf Entzündungsprozesse und die zugrundeliegenden genetischen und molekularen Mechanismen konzentrieren, bietet Hoffnung für eine wirksamere Prävention und Behandlung der Atherosklerose und ihrer Komplikationen.

7 Literaturverzeichnis

- Aber, A., Lumley, E., Phillips, P. J., Woods, H. B., Jones, G. & Michaels, J. (2018). Themes that Determine Quality of Life in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review. *Patient*, 11(5), 489–502. <https://doi.org/10.1007/s40271-018-0307-7>
- Aboyans, V., Criqui, M. H., Ábrahám, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C., Fowkes, F. G. R., Hiatt, W. R., Jonsson, B., Lacroix, P., Marin, B., McDermott, M. M., Norgren, L., Pande, R. L., Preux, P., Stoffers, J. & Treat-Jacobson, D. (2012a). Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. *Circulation*, 126(24), 2890–2909. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e318276fbcf>
- Aboyans, V., Criqui, M. H., Ábrahám, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C., Fowkes, F. G. R., Hiatt, W. R., Jonsson, B., Lacroix, P., Marin, B., McDermott, M. M., Norgren, L., Pande, R. L., Preux, P., Stoffers, J. & Treat-Jacobson, D. (2012b). Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. *Circulation*, 126(24), 2890–2909. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e318276fbcf>
- Aboyans, V., Ricco, J., Bartelink, M., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., Collet, J., Czerny, M., De Carlo, M., Debus, S., Espinola-Klein, C., Kahan, T., Kownator, S., Mazzolai, L., Naylor, A., Roffi, M., Röther, J., Sprynger, M., Tendera, M., . . . Desormais, I. (2017). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*, 39(9), 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
- Allison, M. A., Aboyans, V., Granston, T., McDermott, M., Kamineni, A., Ni, H. & Criqui, M. H. (2009). The Relevance of Different Methods of Calculating the Ankle-Brachial Index: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal Of Epidemiology*, 171(3), 368–376. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp382>
- Bavry, A. A., Anderson, R. D., Gong, Y., Denardo, S. J., Cooper-DeHoff, R. M., Handberg, E. M. & Pepine, C. J. (2010). Outcomes Among Hypertensive Patients With Concomitant Peripheral and Coronary Artery Disease. *Hypertension*, 55(1), 48–53. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.142240>
- Behrendt, C., Bertges, D. J., Eldrup, N., Beck, A. W., Mani, K., Venermo, M., Szeberin, Z., Menyhei, G., Thomson, I., Heller, G., Wigger, P., Danielsson, G., Galzerano, G., De Haro Lopez, C., Altreuther, M., Sigvant, B., Rieß, H., Sedrakyan, A., Beiles, B., . . . Cronenwett, J. L. (2018a). International Consortium of Vascular Registries Consensus Recommendations for Peripheral Revascularisation Registry Data Collection. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 56(2), 217–237. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.04.006>
- Behrendt, C., Bertges, D. J., Eldrup, N., Beck, A. W., Mani, K., Venermo, M., Szeberin, Z., Menyhei, G., Thomson, I., Heller, G., Wigger, P., Danielsson, G., Galzerano, G., De Haro Lopez, C., Altreuther, M., Sigvant, B., Rieß, H., Sedrakyan, A., Beiles, B., . . . Cronenwett, J. L. (2018b). International Consortium of Vascular Registries Consensus Recommendations for Peripheral Revascularisation Registry Data Collection. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 56(2), 217–237. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.04.006>
- Behrendt, C., Rother, U., Uhl, C., Goertz, H., Stavroulakis, K. & Gombert, A. (2022). Vorhersage von schweren Blutungsereignissen bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Der OAC3-PAD-Risikoscore. *Gefäßchirurgie*, 27(3), 208–212. <https://doi.org/10.1007/s00772-022-00881-6>
- Behrendt, C., Thomalla, G., Rimmel, D. L., Petersen, E., Twerenbold, R., Debus, E. S., Kölbl, T., Blankenberg, S., Schmidt-Lauber, C., Peters, F. & Zyriax, B. (2023). Editor's

- Choice – Prevalence of Peripheral Arterial Disease, Abdominal Aortic Aneurysm, and Risk Factors in the Hamburg City Health Study: A Cross Sectional Analysis. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 65(4), 590–598. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.01.002>
- Bhatt, D. L. (2006). International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*, 295(2), 180. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180>
- Bräuner, E. V., Forchhammer, L., Möller, P., Simonsen, J., Glasius, M., Wåhlin, P., Raaschou-Nielsen, O. & Loft, S. (2007). Exposure to Ultrafine Particles from Ambient Air and Oxidative Stress–Induced DNA Damage. *Environmental Health Perspectives*, 115(8), 1177–1182. <https://doi.org/10.1289/ehp.9984>
- Brook, R. D., Newby, D. E. & Rajagopalan, S. (2017). Air Pollution and Cardiometabolic Disease: An Update and Call for Clinical Trials. *American Journal Of Hypertension*, 31(1), 1–10. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx109>
- Chistiakov, D. A., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., Myasoedova, V. A. & Orekhov, A. N. (2018). Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Experimental And Molecular Pathology (Print)*, 104(2), 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.01.008>
- Cimminiello, C., Borghi, C., Kownator, S., Wautrecht, J., Carvounis, C. C., Kranendonk, S. E., Kindler, B. & Mangrella, M. (2010). Prevalence of peripheral arterial disease in patients at non-high cardiovascular risk. Rationale and design of the PANDORA study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-35>
- Cimminiello, C., Kownator, S., Wautrecht, J., Carvounis, C. P., Kranendonk, S. E., Kindler, B., Mangrella, M. & Borghi, C. (2011). The PANDORA study: peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Internal And Emergency Medicine (Testo Stampato)*, 6(6), 509–519. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0511-0>
- Conijn, A., Jens, S., Terwee, C. B., Breek, J. & Koelemay, M. (2015). Assessing the Quality of Available Patient Reported Outcome Measures for Intermittent Claudication: A Systematic Review Using the COSMIN Checklist. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 49(3), 316–334. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.12.002>
- Correction to: Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. (2016). *Circulation*, 134(22). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000469>
- Criqui, M. H. & Aboyans, V. (2015). Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*, 116(9), 1509–1526. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303849>
- Criqui, M. H., Denenberg, J. O., Bird, C. E., Froněk, A., Klauber, M. R. & Langer, R. (1996). The Correlation between Symptoms and Non-Invasive Test Results in Patients Referred for Peripheral Arterial Disease Testing. *Vascular Medicine*, 1(1), 65–71. <https://doi.org/10.1177/1358863x9600100112>
- Daiber, A., Oelze, M., August, M., Wendt, M., Sydow, K., Wieboldt, H., Kleschyov, A. L. & Münzel, T. (2004a). Detection of Superoxide and Peroxynitrite in Model Systems and Mitochondria by the Luminol Analogue L-012. *Free Radical Research*, 38(3), 259–269. <https://doi.org/10.1080/10715760410001659773>
- Daiber, A., Oelze, M., August, M., Wendt, M., Sydow, K., Wieboldt, H., Kleschyov, A. L. & Münzel, T. (2004b). Detection of Superoxide and Peroxynitrite in Model Systems and

- Mitochondria by the Luminol Analogue L-012. *Free Radical Research*, 38(3), 259–269. <https://doi.org/10.1080/10715760410001659773>
- Daiber, A., Oelze, M., August, M., Wendt, M., Sydow, K., Wieboldt, H., Kleschyov, A. L. & Münzel, T. (2004c). Detection of Superoxide and Peroxynitrite in Model Systems and Mitochondria by the Luminol Analogue L-012. *Free Radical Research*, 38(3), 259–269. <https://doi.org/10.1080/10715760410001659773>
- De Vries, S. O., Visser, K., De Vries, J. A., Wong, J. B., Donaldson, M. C. & Hunink, M. G. M. (2002). Intermittent Claudication: Cost-effectiveness of Revascularization versus Exercise Therapy. *Radiology*, 222(1), 25–36. <https://doi.org/10.1148/radiol.2221001743>
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG) Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV) Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM) Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC) Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe In Deutschland e.V. (VDBD) Berufsverband Oecotrophologie e.V. (VDOE) Adipositaschirurgie-Selbsthilfe-Deutschland e.V. (2018). S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. 2018. Abgerufen am 6. April 2024, von https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjBj-z68r6FAxUXiP0HHYIbASYQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fregister.awmf.org%2Fassets%2Fguidelines%2F088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf&usg=AOvVaw1YeWGHli-l3N4tbS1JLrIN&opi=89978449
- Diehm, C., Pittrow, D. & Lawall, H. (2011). Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. *Journal Of Hypertension*, 29(7), 1448–1456. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283471151>
- Diehm, C., Schuster, A., Allenberg, J., Darius, H., Haberl, R., Lange, S., Pittrow, D., Von Stritzky, B., Tepohl, G. & Trampisch, H. (2004). High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 172(1), 95–105. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(03\)00204-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(03)00204-1)
- Djerf, H., Millinger, J., Falkenberg, M., Jivegård, L., Svensson, M. & Nordanstig, J. (2020). Absence of Long-Term Benefit of Revascularization in Patients With Intermittent Claudication. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 13(1). <https://doi.org/10.1161/circinterventions.119.008450>
- Do, R., Willer, C. J., Schmidt, E. M., Sengupta, S., Gao, C., Peloso, G. M., Gustafsson, S., Kanoni, S., Ganna, A., Jin, C., Buchkovich, M. L., Mora, S., Beckmann, J. S., Bragg-Gresham, J. L., Chang, H. Y., Demirkan, A., Hertog, H. M. D., Donnelly, L. A., Ehret, G., . . . Kathiresan, S. (2013). Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nature Genetics*, 45(11), 1345–1352. <https://doi.org/10.1038/ng.2795>
- Dopheide, J. F., Doppler, C., Scheer, M., Obst, V., Radmacher, M., Radsak, M. P., Gori, T., Warnholtz, A., Fottner, C., Münzel, T., Daiber, A. & Espinola-Klein, C. (2013a). Critical limb ischaemia is characterised by an increased production of whole blood reactive oxygen species and expression of TREM-1 on neutrophils. *Atherosclerosis*, 229(2), 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.029>
- Dopheide, J. F., Doppler, C., Scheer, M., Obst, V., Radmacher, M., Radsak, M. P., Gori, T., Warnholtz, A., Fottner, C., Münzel, T., Daiber, A. & Espinola-Klein, C. (2013b). Critical

- limb ischaemia is characterised by an increased production of whole blood reactive oxygen species and expression of TREM-1 on neutrophils. *Atherosclerosis*, 229(2), 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.029>
- Dopheide, J. F., Doppler, C., Scheer, M., Obst, V., Radmacher, M., Radsak, M. P., Gori, T., Warnholtz, A., Fottner, C., Münzel, T., Daiber, A. & Espinola-Klein, C. (2013c). Critical limb ischaemia is characterised by an increased production of whole blood reactive oxygen species and expression of TREM-1 on neutrophils. *Atherosclerosis*, 229(2), 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.029>
- Dopheide, J. F., Doppler, C., Scheer, M., Obst, V., Radmacher, M., Radsak, M. P., Gori, T., Warnholtz, A., Fottner, C., Münzel, T., Daiber, A. & Espinola-Klein, C. (2013d). Critical limb ischaemia is characterised by an increased production of whole blood reactive oxygen species and expression of TREM-1 on neutrophils. *Atherosclerosis*, 229(2), 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.029>
- Dopheide, J. F., Doppler, C., Scheer, M., Obst, V., Radmacher, M., Radsak, M. P., Gori, T., Warnholtz, A., Fottner, C., Münzel, T., Daiber, A. & Espinola-Klein, C. (2013e). Critical limb ischaemia is characterised by an increased production of whole blood reactive oxygen species and expression of TREM-1 on neutrophils. *Atherosclerosis*, 229(2), 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.029>
- Dopheide, J. F., Geissler, P., Rubrech, J., Trumpp, A., Zeller, G. C., Daiber, A., Münzel, T., Radsak, M. P. & Espinola-Klein, C. (2016a). Influence of exercise training on proangiogenic TIE-2 monocytes and circulating angiogenic cells in patients with peripheral arterial disease. *Clinical Research in Cardiology*, 105(8), 666–676. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0966-0>
- Dopheide, J. F., Geissler, P., Rubrech, J., Trumpp, A., Zeller, G. C., Daiber, A., Münzel, T., Radsak, M. P. & Espinola-Klein, C. (2016b). Influence of exercise training on proangiogenic TIE-2 monocytes and circulating angiogenic cells in patients with peripheral arterial disease. *Clinical Research in Cardiology*, 105(8), 666–676. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0966-0>
- Dopheide, J. F., Obst, V., Doppler, C., Radmacher, M., Scheer, M., Radsak, M. P., Gori, T., Warnholtz, A., Fottner, C., Daiber, A., Münzel, T. & Espinola-Klein, C. (2012a). Phenotypic characterisation of pro-inflammatory monocytes and dendritic cells in peripheral arterial disease. *Thrombosis And Haemostasis*, 108(12), 1198–1207. <https://doi.org/10.1160/th12-05-0327>
- Dopheide, J. F., Obst, V., Doppler, C., Radmacher, M., Scheer, M., Radsak, M. P., Gori, T., Warnholtz, A., Fottner, C., Daiber, A., Münzel, T. & Espinola-Klein, C. (2012b). Phenotypic characterisation of pro-inflammatory monocytes and dendritic cells in peripheral arterial disease. *Thrombosis And Haemostasis*, 108(12), 1198–1207. <https://doi.org/10.1160/th12-05-0327>
- Dopheide, J. F., Rubrech, J., Trumpp, A., Geissler, P., Zeller, G. C., Schnorbus, B., Schmidt, F., Gori, T., Münzel, T. & Espinola-Klein, C. (2016). Supervised exercise training in peripheral arterial disease increases vascular shear stress and profunda femoral artery diameter. *European Journal Of Preventive Cardiology*, 24(2), 178–191. <https://doi.org/10.1177/2047487316665231>
- Dopheide, J. F., Scheer, M., Doppler, C., Obst, V., Stein, P., Vosseler, M., Abegunewardene, N., Gori, T., Münzel, T., Daiber, A., Radsak, M. P. & Espinola-Klein, C. (2015a). Change of walking distance in intermittent claudication: impact on inflammation, oxidative stress and mononuclear cells: a pilot study. *Clinical Research in Cardiology*, 104(9), 751–763. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0840-5>

- Dopheide, J. F., Scheer, M., Doppler, C., Obst, V., Stein, P., Vosseler, M., Abegunewardene, N., Gori, T., Münzel, T., Daiber, A., Radsak, M. P. & Espinola-Klein, C. (2015b). Change of walking distance in intermittent claudication: impact on inflammation, oxidative stress and mononuclear cells: a pilot study. *Clinical Research in Cardiology*, 104(9), 751–763. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0840-5>
- Dopheide, J. F., Scheer, M., Doppler, C., Obst, V., Stein, P., Vosseler, M., Abegunewardene, N., Gori, T., Münzel, T., Daiber, A., Radsak, M. P. & Espinola-Klein, C. (2015c). Change of walking distance in intermittent claudication: impact on inflammation, oxidative stress and mononuclear cells: a pilot study. *Clinical Research in Cardiology*, 104(9), 751–763. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0840-5>
- Dopheide, J. F., Scheer, M., Doppler, C., Obst, V., Stein, P., Vosseler, M., Abegunewardene, N., Gori, T., Münzel, T., Daiber, A., Radsak, M. P. & Espinola-Klein, C. (2015d). Change of walking distance in intermittent claudication: impact on inflammation, oxidative stress and mononuclear cells: a pilot study. *Clinical Research in Cardiology*, 104(9), 751–763. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0840-5>
- Dopheide, J. F., Scheer, M., Doppler, C., Obst, V., Stein, P., Vosseler, M., Abegunewardene, N., Gori, T., Münzel, T., Daiber, A., Radsak, M. P. & Espinola-Klein, C. (2015e). Change of walking distance in intermittent claudication: impact on inflammation, oxidative stress and mononuclear cells: a pilot study. *Clinical Research in Cardiology*, 104(9), 751–763. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0840-5>
- Dopheide, J. F., Scheer, M., Doppler, C., Obst, V., Stein, P., Vosseler, M., Abegunewardene, N., Gori, T., Münzel, T., Daiber, A., Radsak, M. P. & Espinola-Klein, C. (2015f). Change of walking distance in intermittent claudication: impact on inflammation, oxidative stress and mononuclear cells: a pilot study. *Clinical Research in Cardiology*, 104(9), 751–763. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0840-5>
- Espinola-Klein, C., Weißer, G., Jagodzinski, A., Savvidis, S., Warnholtz, A., Ostad, M., Gori, T. & Münzel, T. (2011a). β -Blockers in Patients With Intermittent Claudication and Arterial Hypertension. *Hypertension*, 58(2), 148–154. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.169169>
- Espinola-Klein, C., Weißer, G., Jagodzinski, A., Savvidis, S., Warnholtz, A., Ostad, M., Gori, T. & Münzel, T. (2011b). β -Blockers in Patients With Intermittent Claudication and Arterial Hypertension. *Hypertension*, 58(2), 148–154. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.169169>
- Fakhry, F., Rouwet, E. V., Bilgen, R. S., Van der Laan, L., Wever, J. J., Tejjink, J. A., Hoffmann, W. H., Van Petersen, A., Van Brussel, J., Stultiëns, G., Derom, A., Hoed, P. D., Ho, G. H., Van Dijk, L. C., Verhofstad, N., Orsini, M., Hulst, I., Van Sambeek, M. R., Rizopoulos, D., . . . Hunink, M. G. M. (2021a). Endovascular Revascularization Plus Supervised Exercise Versus Supervised Exercise Only for Intermittent Claudication: A Cost-Effectiveness Analysis. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 14(7). <https://doi.org/10.1161/circinterventions.121.010703>
- Fakhry, F., Rouwet, E. V., Bilgen, R. S., Van der Laan, L., Wever, J. J., Tejjink, J. A., Hoffmann, W. H., Van Petersen, A., Van Brussel, J., Stultiëns, G., Derom, A., Hoed, P. D., Ho, G. H., Van Dijk, L. C., Verhofstad, N., Orsini, M., Hulst, I., Van Sambeek, M. R., Rizopoulos, D., . . . Hunink, M. G. M. (2021b). Endovascular Revascularization Plus Supervised Exercise Versus Supervised Exercise Only for Intermittent Claudication: A Cost-Effectiveness Analysis. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 14(7). <https://doi.org/10.1161/circinterventions.121.010703>
- Fakhry, F., Spronk, S., Van der Laan, L., Wever, J. J., Tejjink, J. A., Hoffmann, W. H., Smits, T., Van Brussel, J., Stultiëns, G., Derom, A., Hoed, P. D., Ho, G. H., Van Dijk, L. C.,

- Verhofstad, N., Orsini, M., Van Petersen, A., Woltman, K., Hulst, I., Van Sambeek, M. R., . . . Hunink, M. G. M. (2015). Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication. *JAMA*, 314(18), 1936. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.14851>
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I. T., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, É., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Van De Sluis, B., Taskinen, M., . . . Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38(32), 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Feringa, H. H., Van Waning, V. H., Bax, J. J., Elhendy, A., Boersma, E., Schouten, O., Galal, W., Vidaković, R., Tangelder, M. J. & Poldermans, D. (2006). Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 47(6), 1182–1187. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.074>
- Fokkenrood, H., Scheltinga, M. R., Koelemay, M., Breek, J., Hasaart, F., Vahl, A. & Teijink, J. A. (2014). Significant Savings with a Stepped Care Model for Treatment of Patients with Intermittent Claudication. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 48(4), 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.04.020>
- Forteza, M. J. & Ketelhuth, D. F. (2022). Metabolism in atherosclerotic plaques: immunoregulatory mechanisms in the arterial wall. *Clinical Science*, 136(6), 435–454. <https://doi.org/10.1042/cs20201293>
- Fowkes, F. G. R., Housley, E., Cawood, E., Macintyre, C. C. A., Ruckley, C. V. & Prescott, R. J. (1991). Edinburgh Artery Study: Prevalence of Asymptomatic and Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the General Population. *International Journal Of Epidemiology*, 20(2), 384–392. <https://doi.org/10.1093/ije/20.2.384>
- Fowkes, F. G. R., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J. O., McDermott, M. M., Norman, P., Sampson, U. K. A., Williams, L., Mensah, G. A. & Criqui, M. H. (2013). Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 382(9901), 1329–1340. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61249-0)
- Furberg, C. D., Wright, J. T., Davis, B. R., Cutler, J. A., Alderman, M. H., Black, H. R., Cushman, W. C., Grimm, R. H., Haywood, L. J., Leenen, F. H. H., Oparil, S., Probstfield, J. L., Whelton, P. K., Nwachuku, C., Gordon, D., Proschan, M. A., Einhorn, P., Ford, C. E., Piller, L. B., . . . Pelosi, J. F. (2002). Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23), 2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
- Gardner, A. W., Parker, D. E., Montgomery, P. S., Sosnowska, D., Casanegra, A. I., Ungvári, Z., Csiszár, A. & Sonntag, W. E. (2015). Endothelial Cell Inflammation and Antioxidant Capacity are Associated With Exercise Performance and Microcirculation in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Angiology*, 66(9), 867–874. <https://doi.org/10.1177/0003319714566863>
- Gay, H., Rao, S., Vaccarino, V. & Ali, M. K. (2016). Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure. *Hypertension*, 67(4), 733–739. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06853>

- Geldsetzer, P., Manne-Goehler, J., Marcus, M., Ebert, C., Zhumadilov, Z., Wesseh, C. S., Tsabedze, L., Supiyev, A., Sturua, L., Bahendeka, S., Sibai, A. M., Quesnel-Crooks, S., Hopov, B., Mwangi, K. J., Mwalim, O., Wong-McClure, R., Mayige, M., Martins, J. S., Lunet, N., . . . Jaacks, L. M. (2019). The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1·1 million adults. *Lancet*, 394(10199), 652–662. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30955-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30955-9)
- Gerhard-Herman, M., Gornik, H. L., Barrett, C., Barshes, N. R., Corriere, M. A., Drachman, D. E., Fleisher, L. A., Fowkes, F. G. R., Hamburg, N. M., Kinlay, S., Lookstein, R., Misra, S., Mureebe, L., Olin, J. W., Patel, R. A., Regensteiner, J. G., Schanzer, A., Shishehbor, M. H., Stewart, K. J., . . . Walsh, M. E. (2017a). 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 135(12). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000470>
- Gerhard-Herman, M., Gornik, H. L., Barrett, C., Barshes, N. R., Corriere, M. A., Drachman, D. E., Fleisher, L. A., Fowkes, F. G. R., Hamburg, N. M., Kinlay, S., Lookstein, R., Misra, S., Mureebe, L., Olin, J. W., Patel, R. A., Regensteiner, J. G., Schanzer, A., Shishehbor, M. H., Stewart, K. J., . . . Walsh, M. E. (2017b). 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 135(12). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000470>
- Hageman, D., Fokkenrood, H., Essers, P., Koelemay, M., Breek, J., Vahl, A., Scheltinga, M. R. & Teijink, J. A. (2017). Improved Adherence to a Stepped-care Model Reduces Costs of Intermittent Claudication Treatment in The Netherlands. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 54(1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.04.011>
- Hardman, R. L., Jazaeri, O., Yi, J. A., Smith, M. T. & Gupta, R. (2014a). Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Seminars in Interventional Radiology*, 31(04), 378–388. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393976>
- Hardman, R. L., Jazaeri, O., Yi, J. A., Smith, M. T. & Gupta, R. (2014b). Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Seminars in Interventional Radiology*, 31(04), 378–388. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393976>
- Hardman, R. L., Jazaeri, O., Yi, J. A., Smith, M. T. & Gupta, R. (2014c). Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Seminars in Interventional Radiology*, 31(04), 378–388. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393976>
- Haselmayer, P., Große-Hovest, L., Von Landenberg, P., Schild, H. & Radsak, M. P. (2007). TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood*, 110(3), 1029–1035. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-069195>
- He, F. J., Li, J. & MacGregor, G. A. (2013). Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 346(apr03 3), f1325. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1325>
- Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Krook, S. H., Hunninghake, D. B., Comerota, A. J., Walsh, M. E., McDermott, M. M. & Hiatt, W. R. (2001a). Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA*, 286(11), 1317. <https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317>

- Hirsch, A. T., Criqui, M. H., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J. G., Creager, M. A., Olin, J. W., Krook, S. H., Hunninghake, D. B., Comerota, A. J., Walsh, M. E., McDermott, M. M. & Hiatt, W. R. (2001b). Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA*, 286(11), 1317. <https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317>
- Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzler, N., Bakal, C. W., Creager, M. A., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Murphy, W. R., Olin, J. W., Puschett, J. B., Rosenfield, K., Sacks, D., Stanley, J. C., Taylor, L. M., White, C. J., White, J. V., White, R. A., Antman, E. M., Smith, S. C., . . . Riegel, B. (2006). ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation*, 113(11). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.174526>
- Investigators, D. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine* / The α New England Journal Of Medicine, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
- Investigators, R. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 394(10193), 121–130. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31149-3)
- Jansen, S., Van Nistelrooij, L., Scheltinga, M. R., Rouwet, E. V., Tejjink, J. A. & Vahl, A. (2020). Successful Implementation of the Exercise First Approach for Intermittent Claudication in the Netherlands is Associated with Few Lower Limb Revascularisations. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 60(6), 881–887. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.07.074>
- Jensen, S. A., Vatten, L., Romundstad, P. R. & Myhre, H. O. (2003). The prevalence of intermittent claudication. Sex-related differences have been eliminated. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 25(3), 209–212. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2002.1836>
- Khoury, C., Jouvé, T., Blaise, S., Carpentier, P., Cracowski, J. & Roustit, M. (2016). Peripheral vasoconstriction induced by β -adrenoceptor blockers: a systematic review and a network meta-analysis. *BJCP. British Journal Of Clinical Pharmacology/British Journal Of Clinical Pharmacology*, 82(2), 549–560. <https://doi.org/10.1111/bcp.12980>
- Klassifikationssysteme für periphere arterielle Erkrankungen. (2015). *Interventionelle Radiologie Scan*, 03(03), 199–200. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392690>
- Koch-Institut, R. (2008). Oxidativer Stress und Möglichkeiten seiner Messung aus umweltmedizinischer Sicht. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 51(12), 1464–1482. <https://doi.org/10.1007/s00103-008-0720-5>
- Koelemay, M., Van Reijen, N. S., Van Dieren, S., Frans, F. A., Vermeulen, E. J., Buscher, H., Reekers, J. A., Dijkgraaf, M. G. W., De Haan, R. J., Balm, R., Idu, M. M., Blankensteijn, J. D., Hoksbergen, A. W., Conijn, A., Met, R., Legemate, D. A., Bipat, S., Van Lienden, K. P., Van Delden, O. M., . . . Van Overhagen, H. (2022). Editor's Choice – Randomised Clinical Trial of Supervised Exercise Therapy vs. Endovascular Revascularisation for Intermittent Claudication Caused by Iliac Artery Obstruction: The SUPER study. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 63(3), 421–429. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.09.042>
- Koppe-Schmeißer, F., Schwaderlapp, M., Schmeißer, J., Dopheide, J. F., Münzel, T., Daiber, A. & Espinola-Klein, C. (2021a). Influence of Peripheral Transluminal Angioplasty Alongside Exercise Training on Oxidative Stress and Inflammation in Patients with

- Peripheral Arterial Disease. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(24), 5851. <https://doi.org/10.3390/jcm10245851>
- Koppe-Schmeißer, F., Schwaderlapp, M., Schmeißer, J., Dopheide, J. F., Münzel, T., Daiber, A. & Espinola-Klein, C. (2021b). Influence of Peripheral Transluminal Angioplasty Alongside Exercise Training on Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(24), 5851. <https://doi.org/10.3390/jcm10245851>
- Koppe-Schmeißer, F., Schwaderlapp, M., Schmeißer, J., Dopheide, J. F., Münzel, T., Daiber, A. & Espinola-Klein, C. (2021c). Influence of Peripheral Transluminal Angioplasty Alongside Exercise Training on Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(24), 5851. <https://doi.org/10.3390/jcm10245851>
- Kumlien, C., Nordanstig, J., Lundström, M. & Pettersson, M. (2017). Validity and test retest reliability of the vascular quality of life Questionnaire-6: a short form of a disease-specific health-related quality of life instrument for patients with peripheral arterial disease. *Health And Quality Of Life Outcomes*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0762-1>
- Lane, R., Ellis, B., Watson, L. & Leng, G. (2014). Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Library*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000990.pub3>
- Larsen, A. S. F., Reiersen, A. T., Jacobsen, M., Kløw, N., Nordanstig, J., Morgan, M. H. & Wesche, J. (2017). Validation of the Vascular quality of life questionnaire – 6 for clinical use in patients with lower limb peripheral arterial disease. *Health And Quality Of Life Outcomes*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0760-3>
- Lastra, G. & Manrique, C. (2007). The Expanding Role of Oxidative Stress, Renin Angiotensin System, and β -Cell Dysfunction in the Cardiometabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*, 9(7), 943–954. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1615>
- Lee, S. R., Prasad, A., Choi, Y. S., Xing, C., Clopton, P., Witztum, J. L. & Tsimikas, S. (2017). LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation (New York, N.Y.)*, 135(3), 251–263. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024611>
- Lee, W. W., Choi, K. C., Yum, R. W. Y., Yu, D. & Chair, S. Y. (2016a). Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: A systematic review. *International Journal Of Nursing Studies*, 53, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.09.010>
- Lee, W. W., Choi, K. C., Yum, R. W. Y., Yu, D. & Chair, S. Y. (2016b). Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: A systematic review. *International Journal Of Nursing Studies*, 53, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.09.010>
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Pető, R. & Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360(9349), 1903–1913. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8)
- Lewis, G. F., Xiao, C. & Hegele, R. A. (2015). Hypertriglyceridemia in the Genomic Era: A New Paradigm. *Endocrine Reviews*, 36(1), 131–147. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1062>
- Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868–874. <https://doi.org/10.1038/nature01323>

- Libby, P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 32(9), 2045–2051. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.179705>
- Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 592(7855), 524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
- Libby, P. & Hansson, G. K. (2019). From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation. *Journal Of The American College Of Cardiology (Print)*, 74(12), 1594–1607. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.061>
- Libby, P. & Plutzky, J. (2002). Diabetic macrovascular disease. *Circulation*, 106(22), 2760–2763. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000037282.92395.ae>
- Liu, Y., Huang, Y., Zhang, Y. & Zhao, Y. (2008). TLRs are important inflammatory factors in atherosclerosis and may be a therapeutic target. *Medical Hypotheses*, 70(2), 314–316. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.05.030>
- López-Laguna, N., Martínez-González, M. A., Babió, N., Sorlí, J. V., Ros, E., Muñoz, M. A., Estruch, R., Lapetra, J., Muñoz-Bravo, C., Fiol, M., Serra-Majem, L., Pintó, X., González, J. I., Fitó, M., Basora, J., Arós, F. & Ruiz-Canela, M. (2018). Risk of peripheral artery disease according to a healthy lifestyle score: The PREDIMED study. *Atherosclerosis (Amsterdam)*, 275, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.049>
- Lupilov, A., Krause, D., Klaaßen-Mielke, R., Trampisch, H. & Rudolf, H. (2021). Effects of Three Different Methods Defining Onset of Peripheral Artery Disease on the Assessments of Incidence and Important Predictors – Results from the German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index (getABI). *Vascular Health And Risk Management*, Volume 17, 421–429. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s307675>
- Mahé, G., Böge, G., Bura-Rivière, A., Chakfé, N., Constans, J., Gouëffic, Y., Lacroix, P., Pernod, G., Pérez-Martin, A., Picquet, J., Sprynger, M. & Sfmv. (2021). Disparities Between International Guidelines (AHA/ESC/ESVS/ESVM/SVS) Concerning Lower Extremity Arterial Disease: Consensus of the French Society of Vascular Medicine (SFMV) and the French Society for Vascular and Endovascular Surgery (SCVE). *Annals Of Vascular Surgery*, 72, 1–56. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.11.011>
- Mahé, G., Carsin, M., Zeeny, M. & De Bosschere, J. (2010a). Dietary pattern, a modifiable risk factor that can be easily assessed for atherosclerosis vascular disease prevention in clinical practice. *Public Health Nutrition*, 14(2), 319–326. <https://doi.org/10.1017/s1368980010001862>
- Mahé, G., Carsin, M., Zeeny, M. & De Bosschere, J. (2010b). Dietary pattern, a modifiable risk factor that can be easily assessed for atherosclerosis vascular disease prevention in clinical practice. *Public Health Nutrition*, 14(2), 319–326. <https://doi.org/10.1017/s1368980010001862>
- Malgor, R. D., Alalahdab, F., Elraiyah, T., Rizvi, A. Z., Lane, M. A., Prokop, L. J., Phung, O. J., Farah, W., Montori, V. M., Conte, M. S. & Murad, M. H. (2015). A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *Journal Of Vascular Surgery*, 61(3), 54S-73S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.007>
- Malyar, N., Stausberg, J., Langhoff, R., Tatò, F., Kalka, C., Ito, W., Böhme, J., Arjumand, J., Stegemann, J., Lawall, H., Schellong, S., Lichtenberg, M. & Hoffmann, U. (2020). Demographic and procedural characteristics in the RECORDing COurses of vascular Diseases (RECORD) registry – the first 1000 patients. *VASA*, 49(5), 382–388. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000882>

- Manjunath, K., Oommen, A., Paul, G. J. S., Abraham, V. J. & George, K. (2018). Prevalence of intermittent claudication in rural and urban Vellore, Tamil Nadu, India: a population-based study. *International Surgery Journal*, 5(7), 2620. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20182485>
- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., Lingvay, I., Rosenstock, J., Seufert, J., Warren, M., Woo, V., Hansen, O. P., Holst, A. G., Pettersson, J. & Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine* / The *New England Journal Of Medicine*, 375(19), 1834–1844. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141>
- Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P. L., Mann, J. F., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N., Ravn, L., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M. & Buse, J. B. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine* / The *New England Journal Of Medicine*, 375(4), 311–322. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>
- Martínez-González, M. Á., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Corella, D., Fitó, M., Ros, E. & Investigators, P. S. (2015a). Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(1), 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.04.003>
- Martínez-González, M. Á., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Corella, D., Fitó, M., Ros, E. & Investigators, P. S. (2015b). Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(1), 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.04.003>
- Mattioli, A. V., Coppi, F., Migaldi, M., Scicchitano, P., Ciccone, M. M. & Farinetti, A. (2017). Relationship between Mediterranean diet and asymptomatic peripheral arterial disease in a population of pre-menopausal women. *NMCD. Nutrition Metabolism And Cardiovascular Diseases*, 27(11), 985–990. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.09.011>
- Mays, R. J., Casserly, I. P., Kohrt, W. M., Ho, P. M., Hiatt, W. R., Nehler, M. R. & Regensteiner, J. G. (2011). Assessment of functional status and quality of life in claudication. *Journal Of Vascular Surgery (Print)*, 53(5), 1410–1421. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.11.092>
- Mazari, F., Khan, J., Carradice, D., Samuel, N., Rahman, M. N. A. A., Gulati, S., Lee, H. L. D., Mehta, T., McCollum, P. & Chetter, I. (2011a). Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *British Journal Of Surgery (Print)*, 99(1), 39–48. <https://doi.org/10.1002/bjs.7710>
- Mazari, F., Khan, J., Carradice, D., Samuel, N., Rahman, M. N. A. A., Gulati, S., Lee, H. L. D., Mehta, T., McCollum, P. & Chetter, I. (2011b). Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *British Journal Of Surgery (Print)*, 99(1), 39–48. <https://doi.org/10.1002/bjs.7710>
- Mehta, S. P., Fulton, A., Quach, C., Thistle, M., Toledo, C. & Evans, N. A. (2016). Measurement Properties of the Lower Extremity Functional Scale: A Systematic Review. *The *New England Journal Of Orthopaedic And Sports Physical Therapy**, 46(3), 200–216. <https://doi.org/10.2519/jospt.2016.6165>
- Menzel, D. B. (1994a). The toxicity of air pollution in experimental animals and humans: the role of oxidative stress. *Toxicology Letters*, 72(1–3), 269–277. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(94\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(94)90038-8)

- Menzel, D. B. (1994b). The toxicity of air pollution in experimental animals and humans: the role of oxidative stress. *Toxicology Letters*, 72(1–3), 269–277. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(94\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(94)90038-8)
- Metabolisches Syndrom. (o. D.). DocCheckFlexikon. Abgerufen am 2. April 2024, von https://flexikon.doccheck.com/de/Metabolisches_Syndrom
- Minelli, S., Minelli, P. & Montinari, M. R. (2020). <p>Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions</p> *Journal Of Multidisciplinary Healthcare*, Volume 13, 621–633. <https://doi.org/10.2147/jmdh.s254016>
- Monica, W. & Investigators, P. (1988). The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *Journal Of Clinical Epidemiology*, 41(2), 105–114. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90084-4](https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90084-4)
- Münzel, T. (2019). Up in the air: links between the environment and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 115(13), e144–e146. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz134>
- Nathan, C. (2002a). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846–852. <https://doi.org/10.1038/nature01320>
- Nathan, C. (2002b). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846–852. <https://doi.org/10.1038/nature01320>
- Nehler, M. R., Mcdermott, M., Treat-Jacobson, D., Chetter, I. & Regensteiner, J. G. (2003). Functional outcomes and quality of life in peripheral arterial disease: current status. *Vascular Medicine*, 8(2), 115–126. <https://doi.org/10.1191/1358863x03vm483ra>
- Neuen, B. L., Ohkuma, T., Neal, B., Matthews, D. R., De Zeeuw, D., Mahaffey, K. W., Fulcher, G., Desai, M., Li, Q., Deng, H., Rosenthal, N., Jardine, M., Bakris, G. L. & Perkovic, V. (2018). Cardiovascular and Renal Outcomes With Canagliflozin According to Baseline Kidney Function. *Circulation*, 138(15), 1537–1550. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035901>
- Nordanstig, J., Behrendt, C., Baumgärtner, I., Belch, J. J. F., Bäck, M., Fitridge, R., Hinchliffe, R. J., Lejay, A., Mills, J. L., Rother, U., Sigvant, B., Σπανάκος, K., Szeberin, Z., Van De Water, W., Antoniou, G. A., Björck, M., Gonçalves, F. B., Coscas, R., Dias, N., . . . Mcdermott, M. (2023a). European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.08.067>
- Nordanstig, J., Behrendt, C., Baumgärtner, I., Belch, J. J. F., Bäck, M., Fitridge, R., Hinchliffe, R. J., Lejay, A., Mills, J. L., Rother, U., Sigvant, B., Σπανάκος, K., Szeberin, Z., Van De Water, W., Antoniou, G. A., Björck, M., Gonçalves, F. B., Coscas, R., Dias, N., . . . Mcdermott, M. (2023b). European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.08.067>
- Nordanstig, J., Taft, C., Hensäter, M., Perlander, A., Österberg, K. & Jivegård, L. (2016). Two-year results from a randomized clinical trial of revascularization in patients with intermittent claudication. *British Journal Of Surgery*, 103(10), 1290–1299. <https://doi.org/10.1002/bjs.10198>

- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J., Nehler, M. R., Harris, K. A. & Fowkes, F. G. R. (2007a). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal Of Vascular Surgery*, 45(1), S5–S67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J., Nehler, M. R., Harris, K. A. & Fowkes, F. G. R. (2007b). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal Of Vascular Surgery*, 45(1), S5–S67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J., Nehler, M. R., Harris, K. A. & Fowkes, F. G. R. (2007c). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal Of Vascular Surgery*, 45(1), S5–S67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J., Nehler, M. R., Harris, K. A. & Fowkes, F. G. R. (2007d). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal Of Vascular Surgery*, 45(1), S5–S67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Östergren, J. (2004). Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *European Heart Journal*, 25(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.033>
- Otterstad, J. & Sleight, P. (2001a). The HOPE study: Comparison with other trials of secondary prevention. *European Heart Journal*, 22(15), 1307–1310. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2540>
- Otterstad, J. & Sleight, P. (2001b). The HOPE study: Comparison with other trials of secondary prevention. *European Heart Journal*, 22(15), 1307–1310. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2540>
- Ovechkin, A. V., Lominadze, D., Sedoris, K. C., Robinson, T., Tyagi, S. C. & Roberts, A. M. (2007). Lung ischemia–reperfusion injury: implications of oxidative stress and platelet–arteriolar wall interactions. *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 113(1), 1–12. <https://doi.org/10.1080/13813450601118976>
- Perkovic, V., Jardine, M., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G. L., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P., De Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., . . . Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal Of Medicine/The New England Journal Of Medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811744>
- Piepoli, M., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, R., Løchen, M., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redón, J., . . . Verschuren, W. M. M. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 37(29), 2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- Pirillo, A., Norata, G. D. & Catapano, A. L. (2013). LOX-1, OxLDL, and Atherosclerosis. *Mediators Of Inflammation*, 2013, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/152786>
- Poku, E., Duncan, R., Keetharuth, A. D., Essat, M., Phillips, P. J., Woods, H. B., Palfreyman, S., Jones, G., Kaltenthaler, E. & Michaels, J. (2016a). Patient-reported outcome measures in patients with peripheral arterial disease: a systematic review of psychometric properties. *Health And Quality Of Life Outcomes*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0563-y>
- Poku, E., Duncan, R., Keetharuth, A. D., Essat, M., Phillips, P. J., Woods, H. B., Palfreyman, S., Jones, G., Kaltenthaler, E. & Michaels, J. (2016b). Patient-reported outcome measures in patients with peripheral arterial disease: a systematic review of

- psychometric properties. *Health And Quality Of Life Outcomes*, 14(1).
<https://doi.org/10.1186/s12955-016-0563-y>
- Ranjit, N., Diez-Roux, A. V., Shea, S., Cushman, M., Seeman, T. E., Jackson, S. & Ni, H. (2007). Psychosocial Factors and Inflammation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Archives Of Internal Medicine*, 167(2), 174.
<https://doi.org/10.1001/archinte.167.2.174>
- Reiman, M. P. & Manske, R. C. (2011). The assessment of function: How is it measured? A clinical perspective. *The Journal Of Manual & Manipulative Therapy*, 19(2), 91–99.
<https://doi.org/10.1179/106698111x12973307659546>
- Reynolds, M. R., Apruzzese, P., Galper, B. Z., Murphy, T. P., Hirsch, A. T., Cutlip, D. E., Mohler, E. R., Regensteiner, J. G. & Cohen, D. J. (2014). Cost-Effectiveness of Supervised Exercise, Stenting, and Optimal Medical Care for Claudication: Results From the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) Trial. *Journal Of The American Heart Association. Cardiovascular And Cerebrovascular Disease*, 3(6). <https://doi.org/10.1161/jaha.114.001233>
- Ridker, P. M. (2016a). Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal*, 37(22), 1720–1722.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw024>
- Ridker, P. M. (2016b). Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal*, 37(22), 1720–1722.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw024>
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thurén, T., MacFadyen, J., Chang, W. H., Ballantyne, C. M., Fonseca, F. A. H., Nicolau, J. C., Köenig, W., Anker, S. D., Kastelein, J. J., Cornel, J. H., Пайс, П., Pella, D., Genest, J., Cífková, R., Lorenzatti, A., Forster, T., Kopalava, Z., . . . Glynn, R. J. (2017a). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal Of Medicine/The New England Journal Of Medicine*, 377(12), 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707914>
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thurén, T., MacFadyen, J., Chang, W. H., Ballantyne, C. M., Fonseca, F. A. H., Nicolau, J. C., Köenig, W., Anker, S. D., Kastelein, J. J., Cornel, J. H., Пайс, П., Pella, D., Genest, J., Cífková, R., Lorenzatti, A., Forster, T., Kopalava, Z., . . . Glynn, R. J. (2017b). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal Of Medicine/The New England Journal Of Medicine*, 377(12), 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707914>
- Ridker, P. M., Köenig, W., Kastelein, J. J., Mach, F. & Lüscher, T. F. (2018). Has the time finally come to measure hsCRP universally in primary and secondary cardiovascular prevention? *European Heart Journal*, 39(46), 4109–4111.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy723>
- Roerecke, M., Kaczorowski, J., Tobe, S. W., Gmel, G., Hasan, B. O. S. M. & Rehm, J. (2017). The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Public Health*, 2(2), e108–e120.
[https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(17\)30003-8](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(17)30003-8)
- Rosenfeld, M. E. & Ross, R. (1990). Macrophage and smooth muscle cell proliferation in atherosclerotic lesions of WHHL and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis*, 10(5), 680–687. <https://doi.org/10.1161/01.atv.10.5.680>
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis — an inflammatory disease. *New England Journal Of Medicine/The New England Journal Of Medicine*, 340(2), 115–126.
<https://doi.org/10.1056/nejm199901143400207>

- Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J. C., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B. J., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B. A., Zambón, A., Barter, P. J., Fruchart, J. C., Eckel, R. H., Matsuzawa, Y. & Després, J. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(3), 177–189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
- Rutherford, R. B., Baker, J., Ernst, C. B., Johnston, K. W., Porter, J. M., Ahn, S. S. & Jones, D. N. (1997). Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *Journal Of Vascular Surgery*, 26(3), 517–538. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70045-4](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70045-4)
- Rymer, J., Mulder, H., Smolderen, K. G., Hiatt, W. R., Conte, M. S., Berger, J. S., Norgren, L., Mahaffey, K. W., Baumgärtner, I., Fowkes, F. G. R., Katona, B. G., Rockhold, F., Jones, W. S. & Patel, M. R. (2020). Association of Health Status Scores With Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease: Insights From the EUCLID (Examining Use of Ticagrelor in Symptomatic Peripheral Artery Disease) Trial. *Journal Of The American Heart Association. Cardiovascular And Cerebrovascular Disease*, 9(19). <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016573>
- Ryter, S. W., Kim, H. P., Hoetzel, A., Park, J. W., Nakahira, K., Wang, X. & Choi, A. M. (2007). Mechanisms of Cell Death in Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 9(1), 49–89. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.9.49>
- S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. (2018). https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjBj-z68r6FAxUXiP0HHYIbASYQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fregister.awmf.org%2Fassets%2Fguidelines%2F088-001l_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf&usg=AOvVaw1YeWGHli-I3N4tbS1JLrIN&opi=89978449. Abgerufen am 7. April 2024, von https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjBj-z68r6FAxUXiP0HHYIbASYQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fregister.awmf.org%2Fassets%2Fguidelines%2F088-001l_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf&usg=AOvVaw1YeWGHli-I3N4tbS1JLrIN&opi=89978449
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter.* (2023). AWMF Online. Abgerufen am 7. April 2024, von <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-016>
- Sartipy, F., Lundin, F., Wahlberg, E. & Sigvant, B. (2019a). Cardiovascular long-term outcome and prophylactic treatment patterns in peripheral arterial disease in a population-based cohort. *European Heart Journal. Quality Of Care & Clinical Outcomes (Online)*, 5(4), 310–320. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz037>
- Sartipy, F., Lundin, F., Wahlberg, E. & Sigvant, B. (2019b). Cardiovascular long-term outcome and prophylactic treatment patterns in peripheral arterial disease in a population-based cohort. *European Heart Journal. Quality Of Care & Clinical Outcomes*, 5(4), 310–320. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz037>
- Savji, N., Rockman, C., Skolnick, A. H., Guo, Y., Adelman, M. A., Riles, T. S. & Berger, J. S. (2013). Association Between Advanced Age and Vascular Disease in Different Arterial Territories. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 61(16), 1736–1743. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.054>
- Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., Gößwald, A. & Busch, M. (2013). Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in

- Deutschland. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 56(5–6), 661–667. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1670-0>
- Sies, H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180–183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
- Sigvant, B., Wiberg-Hedman, K., Bergqvist, D., Rolandsson, O., Andersson, B., Persson, E. & Wahlberg, E. (2007). A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *Journal Of Vascular Surgery (Print)*, 45(6), 1185–1191. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.004>
- Sofer, T., Emery, L. S., Jain, D., Ellis, A. M., Laurie, C. C., Allison, M., Lee, J., Kurniansyah, N., Kerr, K. F., González, H. M., Tarraf, W., Criqui, M. H., Lange, L. A., Palmas, W., Franceschini, N. & Wassel, C. L. (2019). Variants Associated with the Ankle Brachial Index Differ by Hispanic/Latino Ethnic Group: a genome-wide association study in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47928-5>
- Song, P., Rudan, D., Zhu, Y., Fowkes, F. J. I., Rahimi, K., Fowkes, F. G. R. & Rudan, I. (2019). Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet. Global Health*. *The Lancet. Global Health*, 7(8), e1020–e1030. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30255-4](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30255-4)
- Sotos-Prieto, M., Bhupathiraju, S. N., Mattei, J., Fung, T. T., Li, Y., Pan, A., Willett, W. C., Rimm, E. B. & Hu, F. B. (2015). Changes in Diet Quality Scores and Risk of Cardiovascular Disease Among US Men and Women. *Circulation*, 132(23), 2212–2219. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.017158>
- Spronk, S., Bosch, J. L., Hoed, P. D., Veen, H. F., Pattynama, P. M. T. & Hunink, M. G. M. (2008). Cost-effectiveness of endovascular revascularization compared to supervised hospital-based exercise training in patients with intermittent claudication: A randomized controlled trial. *Journal Of Vascular Surgery*, 48(6), 1472–1480. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.016>
- Staffa, J. A., Chang, J. & Green, L. (2002). Cerivastatin and Reports of Fatal Rhabdomyolysis. *New England Journal Of Medicine*. *The New England Journal Of Medicine*, 346(7), 539–540. <https://doi.org/10.1056/nejm200202143460721>
- Strydom, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Rosenfeld, M. E., Schwartz, C. J., Wagner, W. D. & Wissler, R. W. (1995). A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation*, 92(5), 1355–1374. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.5.1355>
- Strydom, H. C., Chandler, A. B., Glagov, S., Guyton, J. R., Insull, W., Rosenfeld, M. E., Schaffer, S. A., Schwartz, C. J., Wagner, W. D. & Wissler, R. W. (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis And Thrombosis*, 14(5), 840–856. <https://doi.org/10.1161/01.atv.14.5.840>
- Steven, S., Daiber, A., Doppeide, J. F., Münzel, T. & Espinola-Klein, C. (2017a). Peripheral artery disease, redox signaling, oxidative stress – Basic and clinical aspects. *Redox Biology*, 12, 787–797. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.017>
- Steven, S., Daiber, A., Doppeide, J. F., Münzel, T. & Espinola-Klein, C. (2017b). Peripheral artery disease, redox signaling, oxidative stress – Basic and clinical aspects. *Redox Biology*, 12, 787–797. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.017>

- Stocker, R. & Keane, J. F. (2005). New insights on oxidative stress in the artery wall. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, 3(8), 1825–1834. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01370.x>
- Świrski, F. K., Nahrendorf, M. & Libby, P. (2016). Mechanisms of Myeloid Cell Modulation of Atherosclerosis. *Microbiology Spectrum*, 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.mchd-0026-2015>
- Tardif, J., Kouz, S., Waters, D. D., Bertrand, O., Díaz, R., Maggioni, A. P., Pinto, F. J., Ibrahim, R., Gamra, H., Kiwan, G. S., Berry, C., López-Sendón, J., Ošťádal, P., Köenig, W., Angoulvant, D., Grégoire, J., Lavoie, M., Dubé, M., Rhoads, D., . . . Roubille, F. (2019a). Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal Of Medicine* / *The New England Journal Of Medicine*, 381(26), 2497–2505. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912388>
- Tardif, J., Kouz, S., Waters, D. D., Bertrand, O., Díaz, R., Maggioni, A. P., Pinto, F. J., Ibrahim, R., Gamra, H., Kiwan, G. S., Berry, C., López-Sendón, J., Ošťádal, P., Köenig, W., Angoulvant, D., Grégoire, J., Lavoie, M., Dubé, M., Rhoads, D., . . . Roubille, F. (2019b). Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal Of Medicine* / *The New England Journal Of Medicine*, 381(26), 2497–2505. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912388>
- Tarsilla, M. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. In Wiley eBooks. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M., Baumgärtner, I., Clément, D., Collet, J., Cremonesi, A., De Carlo, M., Erbel, R., Fowkes, F. G. R., Heras, M., Kownator, S., Minar, E., Östergren, J., Poldermans, D., Riambau, V., Roffi, M., Röther, J., Sievert, H., . . . Van Damme, H. (2011). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 32(22), 2851–2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>
- Tharrey, M., Mariotti, F., Mashchak, A., Barbillon, P., Delattre, M. & Fraser, G. E. (2018). Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: the Adventist Health Study-2 cohort. *International Journal Of Epidemiology*, 47(5), 1603–1612. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy030>
- Thiele, J. J., Traber, M. G. & Packer, L. (1998). Depletion of Human Stratum Corneum Vitamin E: An Early and Sensitive In Vivo Marker of UV Induced Photo-Oxidation. *The Journal Of Investigative Dermatology/Journal Of Investigative Dermatology*, 110(5), 756–761. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00169.x>
- Treesak, C., Kasemsup, V., Treat-Jacobson, D., Nyman, J. A. & Hirsch, A. T. (2004). Cost-effectiveness of exercise training to improve claudication symptoms in patients with peripheral arterial disease. *Vascular Medicine*, 9(4), 279–285. <https://doi.org/10.1191/1358863x04vm570oa>
- Tsimikas, S. (2019). Potential Causality and Emerging Medical Therapies for Lipoprotein(a) and Its Associated Oxidized Phospholipids in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Circulation Research*, 124(3), 405–415. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313864>
- Tsimikas, S. & Hall, J. L. (2012). Lipoprotein(a) as a Potential Causal Genetic Risk Factor of Cardiovascular Disease. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 60(8), 716–721. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.038>

- Tsukahara, H. (2007). Biomarkers for Oxidative Stress: Clinical Application in Pediatric Medicine. *Current Medicinal Chemistry*, 14(3), 339–351. <https://doi.org/10.2174/092986707779941177>
- Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. (2022). *Journal of Health Monitoring*. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi-lpeK8L6FAxUC_7sIHTEcAagQFnoECBsQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.rki.de%2FDE%2FContent%2FGesundheitsmonitoring%2FGesundheitsberichterstattung%2FBEDownloadsJ%2FFactSheets%2FJHealthMonit_2022_03_Uebergewicht_GEDA_2019_2020.pdf%3F__blob%3DpublicationFile&usg=AOvVaw2kJ8b6pqeT4BUwV_4FSzs2&opi=89978449
- Ulrich, F., Nikol, S., Belch, J. J. F., Boc, V., Brodmann, M., Carpentier, P., Chraim, A., Canning, C., Dimakakos, E., Gottsäter, A., Heiß, C., Mazzolai, L., Mađarič, J., Olinic, D., Pécsvárady, Z., Poredoš, P., Quéré, I., Roztočil, K., Stanek, A., . . . Terlecki, P. (2019). ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *VASA*, 48(Supplement 102), 1–79. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000834>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F. J., Khan, N., Poulter, N., Prabhakaran, D., Ramírez, A. J., Schlaich, M. P., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B. & Schutte, A. E. (2020a). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F. J., Khan, N., Poulter, N., Prabhakaran, D., Ramírez, A. J., Schlaich, M. P., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B. & Schutte, A. E. (2020b). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F. J., Khan, N., Poulter, N., Prabhakaran, D., Ramírez, A. J., Schlaich, M. P., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B. & Schutte, A. E. (2020c). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026>
- Van Horn, L., Carson, J. A. S., Appel, L. J., Burke, L. E., Economos, C. D., Karmally, W., Lancaster, K. J., Lichtenstein, A. H., Johnson, R. K., Thomas, R. J., Vos, M. A., Wylie-Rosett, J. & Kris-Etherton, P. M. (2016). Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(22). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000462>
- Van Reijen, N. S., Van Dieren, S., Frans, F. A., Reekers, J. A., Metz, R., Buscher, H., Koelemay, M., Legemate, D. A., Idu, M. M., Balm, R., Van Lienden, K. P., Van Delden, O. M., Zijlstra, E., Conijn, A., Dijkgraaf, M. G. W., Engelbert, R., Nie, A., Schreve, M. A., Kropman, R., . . . Hoksbergen, A. W. (2022). Cost Effectiveness of Endovascular Revascularisation vs. Exercise Therapy for Intermittent Claudication Due to Iliac Artery Obstruction. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 63(3), 430–437. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.10.048>
- Velescu, A., Clarà, A. B. I., Peñafiel, J., Grau, M., Décano, I. R., Martí, R., Ramos, R., Marrugat, J. & Elosúa, R. (2016a). Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 51(5), 696–705. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.12.045>

- Velescu, A., Clarà, A. B. I., Peñafiel, J., Grau, M., Dégano, I. R., Martí, R., Ramos, R., Marrugat, J. & Elosúa, R. (2016b). Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. *European Journal Of Vascular And Endovascular Surgery*, 51(5), 696–705. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.12.045>
- Vincent, H. K., Bourguignon, C., Vincent, K. R. & Taylor, A. G. (2007). Effects of Alpha-Lipoic Acid Supplementation in Peripheral Arterial Disease: A Pilot Study. *The Journal Of Alternative And Complementary Medicine/ Journal Of Alternative And Complementary Medicine*, 13(5), 577–584. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.6177>
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Bénétos, A., Biffi, A., Boavida, J., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C. M., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. R., Hollander, M., . . . Williams, B. (2022). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Revista Española De Cardiología*, 75(5), 429. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.003>
- Wijnand, J. G., Zarkowsky, D. S., Wu, B., Van Haelst, S., Vonken, E. P., Sorrentino, T. A., Pallister, Z. S., Chung, J., Mills, J. L., Teraa, M., Verhaar, M. C., De Borst, G. J. & Conte, M. S. (2021). The Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) for CLTI: Improving Inter-Observer Agreement. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(16), 3454. <https://doi.org/10.3390/jcm10163454>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clément, D., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A. F., Kahan, T., Mahfoud, F., Redón, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., . . . Brady, A. (2018a). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clément, D., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A. F., Kahan, T., Mahfoud, F., Redón, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., . . . Brady, A. (2018b). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Xu, D., Zou, L., Xing, Y., Hou, L., Wei, Y., Zhang, J., Qiao, Y., Hu, D., Xu, Y., Li, J. & Ma, Y. (2013). Diagnostic Value of Ankle-Brachial Index in Peripheral Arterial Disease: A Meta-analysis. *Canadian Journal Of Cardiology*, 29(4), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.014>
- Yusuf, S., Diener, H., Sacco, R. L., Cotton, D., Ôunpuu, S., Lawton, W. A., Yu, A. Y., Martin, R., Albers, G. W., Bath, P. M., Bornstein, N. M., Chan, B. P., Chen, S., Cunha, L., Dahlöf, B., De Keyser, J., Donnan, G. A., Estol, C. J., Gorelick, P. B., . . . Yoon, B. (2008). Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *New England Journal Of Medicine/The New England Journal Of Medicine*, 359(12), 1225–1237. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0804593>
- Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R. F. & Dagenais, G. R. (2000a). Effects of an Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *New England Journal Of Medicine/The New England Journal Of Medicine*, 342(3), 145–153. <https://doi.org/10.1056/nejm200001203420301>
- Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R. F. & Dagenais, G. R. (2000b). Effects of an Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in

- High-Risk Patients. *New England Journal Of Medicine/The œNew England Journal Of Medicine*, 342(3), 145–153. <https://doi.org/10.1056/nejm200001203420301>
- Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R. F. & Dagenais, G. R. (2000c). Effects of an Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *New England Journal Of Medicine/The œNew England Journal Of Medicine*, 342(3), 145–153. <https://doi.org/10.1056/nejm200001203420301>
- Zeng, B., Danaei, G., Stevens, G. A., Bixby, H., Taddei, C., Carrillo-Larco, R. M., Solomon, B., Riley, L., Di Cesare, M., Iurilli, M. L. C., Rodriguez-Martinez, A., Zhu, A., Hajifathalian, K., Amuzu, A., Banegas, J. R., Bennett, J. E., Cameron, C., Cho, Y., Clarke, J., . . . Ezzati, M. (2019). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*, 394(10199), 639–651. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31145-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31145-6)
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H., Broedl, U. C. & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine/The œNew England Journal Of Medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>

8 Danksagung

Meine Dissertation ist Teil der Arbeitsgruppe um Frau Univ.-Prof. Dr. med. Espinola-Klein mit dem Studienamen MonOxGo IV. Für die exzellente Betreuung und Förderung durch die zwischenzeitlich neu ernannte Direktorin Frau Univ. Prof. Dr. med. C. Espinola-Klein des Zentrums für Kardiologie III/ Abteilung für Angiologie der Universitätsmedizin Mainz möchte ich mich zuerst bedanken. Die Gründe sind unendlich und werden immer in meinem Kopf abgespeichert bleiben. Besonders hervorheben möchte ich die Unterstützung bei der erfolgreichen Bewerbung für das Promotionsstipendium der Robert-Müller-Stiftung.

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Daiber, Herrn Dr. med. Jörn F. Dopheide und Prof. Dr. Radzak, die Ihre Labore und Unterstützung zur Verfügung stellten, gilt ebenso meine Hochachtung und Dank.

Herrn Privat-Dozenten Dr. med. Achim Neufang danke ich herzlich für die Erstellung des Zweitgutachtens und die Übernahme des Ko-Referates.

Frau Andrea Drescher, Frau Dr. Pamela Stein und Frau Ursel Petrat möchte ich für die kompetente Betreuung des ELISA-Versuchs und der FACS-Analyse danken.

Ohne das Team der Abteilung für Angiologie wäre diese klinische Studie und meine Dissertation nicht zustande gekommen. Einen herzlichen Dank möchte ich somit allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Angiologie aussprechen, die durch ihre freundliche und kollegiale Unterstützung zum Erfolg der MonOxGoIV-Studie beigetragen haben.

Zudem möchte ich all´ meinen Freunden und Helfern danken, die mich durch das Studium, die Arbeit und die Dissertation hindurch unterstützt haben. Das Korrekturlesen durch viele Freiwillige war mir eine große Hilfe und hat die Textarbeit enorm erleichtert.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Vornamen und Name Melanie Schwaderlapp, geb. Creusen

Ausbildung und Arbeit

Jan. 2020 – heute Assistenzärztin in Weiterbildung für Innere Medizin und Angiologie

Apr. 2012 - Nov. 2019 Studium der Humanmedizin an der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

2019: 3. Staatsexamen (Note: 1,0)

2018: 2. Staatsexamen (Note: 3,0)

2015: 1. Staatsexamen (Note: 3,0)

Okt. 2009 – Dez. 2019 Tätigkeit als GuK in der Unimedizin Mainz (Zentrale Notaufnahme, Intensivstation mit Schwerpunkt Kardiologie, Intensivstation mit Schwerpunkt Neurochirurgie)

Juli 2007 – Okt. 2009 Elternzeit

Apr. 2001 – Juni 2007 Tätigkeit als Gesundheits- und Krankenpflegerin (=GuK), Internistische Intensivstation im heutigen Marienhaus-Hospital Mainz

Apr. 1998 - März 2001 Ausbildung zur GuK
(Abschluss: Staatsexamen Note: 1,0 und Stipendium der Stiftung für Begabtenförderung in Gesundheitsberufen über drei Jahre)

Sep. 1997 – März 1998 Praktikum im Altenzentrum der Stiftung Zivilhospital Oppenheim

Aug. 1988 – Aug. 1997 Gymnasium zu St. Katharinen in Oppenheim am Rhein
(Abschluss: Fachhochschulreife)

Praxisphasen während des Studiums

Praktisches Jahr 2018/19 1. Terial: Neurologie der Unimedizin Mainz

2. Terial: Zentrum für Kardiologie III, Abteilung für Angiologie und 1. Medizinische Klinik der Unimedizin Mainz

3. Terial: Herz-Thorax-Gefäß-Chirurgie, Klinik für Anästhesie und Klinik für Allgemein- und Víszeralchirurgie der Unimedizin Mainz

Famulaturen

März 2016 Famulatur Klinik für Anästhesiologie Unimedizin Mainz, Schwerpunkt Gefäßmedizin

Sept. 2016 Kardiologie III/Abteilung für Angiologie der Unimedizin Mainz

März 2017 Kardiologie in der I. Medizinischen Klinik am Klinikum Worms

September 2017 Allgemeinmedizin Dr. Cetin Kirmizitaz, Mainz

Hilfswissenschaftliche Tätigkeiten

Nov. 2015 – Juli 2018 Zentrum für Kardiologie III/ Abteilung für Angiologie der Universitätsmedizin Mainz

Assistenz, Betreuung und Durchführung von Studien des Studienzentrums der Angiologie

Apr. 2015 – Juli 2015 Institut für Physiologische Chemie/ Pathobiochemie

Assistenz und Betreuung von Studierenden des Praktikums der Biochemie für Mediziner

Okt. 2014 – Feb. 2015 Institut für Klinische und Funktionelle Anatomie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Assistenz und Betreuung von Studierenden des Praktikums des Präparationskurses

Veröffentlichungen

Oktober 2022 Co-Autorenschaft: Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease. Espinola-Klein et al., publiziert in: Thrombosis, a section of the journal Frontiers in Cardiovascular Medicine

Dezember 2021 Geteilte Erstautorenschaft: Influence of Peripheral Transluminal Angioplasty Alongside Exercise Training on Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Peripheral Arterial Disease, publiziert in: Journal of Clinical Medicine

Stipendien

Jan. - Dez. 2018 Promotionsstipendium der Robert-Müller-Stiftung an der Universitätsmedizin Mainz

Mainz, den 14.04.2024