

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kardiologie
Zentrum für Innere Medizin Essen

Prävalenz der peripheren Durchblutungsstörungen in der Heinz Nixdorf RECALL Studie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Jana Kondratieva
aus Irkutsk/Russland
2005

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H Jöckel
1. Gutachter: Priv.- Doz. Dr. med. A. Schmermund
2. Gutachter: Priv.- Doz. Dr. med. J. Stausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 20 Juni 2005

Die Ergebnisse der Arbeit wurden bereits publiziert:

Kondratieva J, Moebus S, Beck E.-M, Kröger K, Jöckel K.-H, Erbel R; für die Heinz Nixdorf Recall Studien- Gruppe. Prävalenz der peripheren Durchblutungsstörungen in der Heinz Nixdorf Recall Studie. Z Kardiol 2004; 93(Suppl. 3): III-185

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit	6
1.1.1 Definition der peripheren Arteriosklerose und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	6
1.1.2 Epidemiologie der periphere arterielle Verschlusskrankheit	6
1.1.3 Pathophysiologie der peripheren Arteriosklerose	8
1.1.4 Risikofaktoren für die periphere Arteriosklerose als Ursache der arteriellen Verschlusskrankheit	10
1.1.5 Klinik der periphere arterielle Verschlusskrankheit und Klassifikation der klinischen Beschwerden	12
1.1.6 Lokalisation der arteriosklerotischen Läsionen bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	12
1.1.7 Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	14
1.2 Chronisch kritische Ischämie	15
1..1 Definition der chronisch kritische Ischämie	15
1..2 Epidemiologie der chronisch kritische Ischämie	17
1..3 Risikofaktoren der chronisch kritische Ischämie	19
1.3 Mediasklerose Mönckeberg	19
1.3.1 Definition der Mediasklerose	19
1.3.2 Epidemiologie der Mediasklerose	20
1.3.3 Ätiologie und Pathogenese der Mediasklerose	21
1.3.4 Klinik der Mediasklerose Mönckeberg	21
1.3.5 Diagnostik der Mediasklerose	22
1.4 Grundlagen der Dopplertechnik	23
2. Fragestellung	27
3. Methodik	28
3.1 Design der Heinz Nixdorf Recall Studie	28
3.2 Rekrutierung der Fälle	29
3.3 Durchführung	32
3.3.1 Knöchel-Arm-Doppler Index	32

3.4	Definition der peripheren Durchblutungsstörungen	35
3.4.1	Definition der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	35
3.4.2	Definition der chronisch kritischen Ischämie	35
3.4.3	Definition der Mediasklerose Mönckeberg	35
3.5	Untersuchte Population	36
3.6	Statistik	37
4.	Ergebnisse	38
4.1	Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	38
4.2	Prävalenz der chronisch kritische Ischämie	40
4.3	Prävalenz der Mediasklerose Mönckeberg	40
5.	Diskussion	42
5.1	Messung des Knöchel-Arm-Index	42
5.2	Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	44
5.2.1	Vergleich mit anderen Studien	45
5.2.2	Geschlechtsspezifische Prävalenz	49
5.3	Prävalenz der chronisch kritischen Ischämie	50
5.4	Prävalenz der Mediasklerose	51
5.5	Limitation der Studie	54
6.	Zusammenfassung	55
7.	Literaturverzeichnis	56
8.	Appendix I	66
9.	Abkürzungsverzeichnis	70
10.	Danksagung	71
11.	Lebenslauf	72

1. Einleitung

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

1.1.1 Definition der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Periphere arterielle Verschlusskrankheit ist der Terminus für das klinische Beschwerdebild, welches durch Stenosen und/oder Verschlüsse in den Becken-Beinarterien beginnend in der infrarenalen Bauchaorta, verursacht wird. Neben der Arteriosklerose als der weitaus häufigsten Ursache der periphere arterielle Verschlusskrankheit können entzündliche Gefäßerkrankungen wie die Thrombangitis obliterans (Morbus Winiwarter- Buerger), unfallbedingte Gefäßschäden oder Dissektion eine periphere arterielle Verschlusskrankheit verursachen.

1.1.2 Epidemiologie der periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die Epidemiologie der periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde in den letzten zwanzig Jahren in zahlreichen Studien untersucht (siehe Appendix I). Dennoch gibt es nur wenig allgemeingültige Aussagen.

Bei den Studien muss unterschieden werden, ob nur die symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit erfragt wurde oder ob durch eine Screeninguntersuchung zusätzlich die Probanden mit asymptomatischer periphere arterielle Verschlusskrankheit erfasst wurden. Bei den Studien mit Screeninguntersuchungen muss wieder nach der eingeschlossenen Population und der Screeningmethode unterschieden werden.

Die ersten Studien zur Epidemiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wurden von Widmer (Widmer et al., 1964) und Rose durchgeführt (Tab. 1). Bei beiden Studien wurde in einem kurzen Fragebogen nach Beinbeschwerden gefragt. Der in der Literatur auch als „Rose Fragebogen“ bekannte Test besteht aus 16 Fragen von denen 8 Fragen allgemeine Beschwerden im Bereich der Beine betreffen (Rose et al., 1977). Die Ergebnisse sind daher sehr vom Verständnis der Befragten sowie

vom subjektiven Empfinden und der Lebensführung abhängig. Vergleicht man die Ergebnisse solcher Befragungen mit Untersuchungsergebnisse von Ärzten, zeigt sich, dass innerhalb einer Altersgruppe von 40 – 59jährigen nur eine Sensitivität von 66%, jedoch einer Spezifität von 99 % erreicht wurde (Richard et al., 1972). Asymptomatische Patienten, die nach Stoffers et al. bis zu zwei Drittel aller Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ausmachen, werden im klinischem Alltag nicht erkannt. Criqui schätzt die wahre Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit etwa 5 mal höher als die in der Literatur veröffentlichte

	N	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	>80	Land, Gruppe
Widmer et al. 1964	4887 m		1.1					Schweiz
De Soto et al. 1968	1653 m		1.0	1.2	2.7			England
Richard et al. 1972	3733 m		0.8	1.1				England
Rose et al. 1977	18403 m		0.6	0.8	1.4			England
De Backer et al. 1977	8252 m		0.8	2.3				Belgien
Hughson et al. 1978	1716 m		2,2					England
	1535 w		1,2					
Schroll et al. 1981	360 m				5.8			Dänemark
	306 w				1.3			
Reunanen et al. 1982	5738 m	0.6	1.9	4.6				Finland
	5224 w	1.1	1.6	2.8				
Criqui et at. 1985	275 m	0.0			2.4	2.7		USA
	338 w							
Hale et al. 1988	621 m				14,4			Belgien
	1082 w				14,1			
Hiatt et al. 1990	950		0,6					USA
Newmann et al. 1991	187				6,4			USA
Fowkes et al. 1991	1592			4.5				England
Coni et al. 1992	265				6,1			England
Newmann et al. 1993	5084				2,0			USA
Vogt et al. 1993	1492 w				6.5	11.4	5.2	USA
Binaghi et al. 1994	577	0.9						Italien
Bowlin et al. 1994	8343 m		0.75	1.0	1.1			Israel
Stoffers et al. 1996	8926 m		0.5	3.1	4.8			Niederlande
	9958 w		0.3	0.6	1.7			
Meijer et al. 1998	3105 m			1	2.8	5.0	6.0	Niederlande
	4878 w			0.7	1.5	1.8	2.5	

Tab.1: Prävalenz (%) der Menschen mit einer Claudicatio intermittens erfasst mittels Fragebogens. (n = Anzahl der eingeschlossenen Probanden, m = männlich, w = weiblich, Land und Gruppe derer die rekrutiert wurden).

Die Daten sind nach den in den Studien angegebenen Altersgruppen getrennt.

Prävalenz der intermittierenden Claudicatio (Stoffers et al., 1996; Criqui et al., 1985). Wie Tab. 1 zeigt, steigt die Prävalenz der symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit von etwa 1 % bei Probanden unter 50 Jahren auf bis zu 5 % bei 80jährigen an.

Die gebräuchlichste Methode zum Screening größerer Population auf das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (siehe Kapitel 3.3.1). Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit liegt danach bei den 50jährigen um 3 – 5 % und erreicht bei den 80jährigen 15 - 40 %. Eine ausführliche Liste zu diesen Studien findet sich als Appendix I. In älteren Studien wurde für Männer immer wieder eine deutlich höhere Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ermittelt als für Frauen (Schroll et al., 1981; Binaghi et al., 1992; Newmann et al., 1993). Eine Reihe jüngere Studien beschreibt diesen Effekt nicht und findet für Frauen und Männer die gleiche Prävalenz der Erkrankung (Meijer et al., 1998; Higgins et al., 2003; Selvin et al., 2004). Die meisten Studien zur Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit stammen aus Großbritannien und den USA. Zusätzlich gibt es Studien aus Niederland, Dänemark, Finnland, Italien, Belgien. Aktuelle Daten zur Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit aus Deutschland existieren nicht.

1.1.3 Pathophysiologie der peripheren Arteriosklerose

Die Arteriosklerose ist nach Definition der World Health Organisation (WHO) eine „variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlehydraten, Blut und Blutbestandteilen sowie Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia.“

Ausgangspunkt der Arteriosklerose sind Störungen der Endothelfunktion, die durch verschiedene Risikofaktoren initiiert und unterhalten werden. Neben einer genetischen Prädisposition und den klassischen Risikofaktoren beeinflussen auch bakteri-

elle oder andere infektiöse Agenzien die Arteriosklerose (Lehto et al., 2002; Leinonen et al., 2002). So wird immer wieder ein Zusammenhang mit erhöhten Entzündungsmakern wie dem C-reaktiven Protein beschrieben (Brevetti et al., 2003).

Die endotheliale Dysfunktion ist begleitet von einer Auflockerung der Intima und einer Ablagerung von Cholesterin und Lipoproteinen in der Gefäßwand. Gewebeständige Mediatoren (Chemotaxis) verursachen lokale Entzündungsprozesse. Durch Phagozytose von Lipiden durch Monocyten und Makrophagen entwickeln sich Schaumzellen, deren Anhäufung makroskopisch als sogenannte „fatty streak“ in der Gefäßwand sichtbar ist. Die Freisetzung von Platelet Derived Growth Factor (PDGF) lässt glatte Muskelzellen aus der Media in die Intima immigrieren und führt dadurch zur Intimaverdickung. Die eingewanderten Muskelzellen initiieren eine bindegewebige Sklerosierung und durch Bildung von Kollagenen, Proteoglykanen und Elastin den „fibrinösen Plaque“ (Meyne et al., 1994). Die parallel einsetzende Gefäßverkalkung weist eine Analogie mit Verkalkungsprozessen auf, die an der Knochenmatrix ablaufen. So finden sich in arteriosklerotischen veränderten Gefäßen Zellen, die durch eine aktive Sekretion von Calciumapatit zur Verkalkung führen (Doherty et al., 1994).

Bereits 1911 bemerkte Erb bei seinen Patienten mit schmerzhaft begrenzter Gehstrecke einen etwa 3fach höheren Anteil von Zigarettenrauchern als Nichtrauchern (Erb et al., 1911). Der Zusammenhang zwischen dem Tabakrauchen und dem Auftreten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in ihren verschiedenen Manifestationsformen wurde in zahlreichen weiteren Studien beschrieben, ebenso das erhöhte Mortalitätsrisiko bei Rauchern (Jonason et al., 1987; Smith et al., 1996). Das Risiko, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit zu entwickeln, hängt nicht nur von der Dauer, sondern auch der Menge der konsumierten Tabakwaren ab (Powell et al., 1997). Nach Kannel verdoppelt sich das Risiko für Raucher eine periphere arterielle Verschlusskrankheit zu entwickeln gegenüber Nichtrauchern (Kannel et al., 1985). Dormandy beschreibt ein 11fach erhöhtes Amputationsrisiko für Raucher gegenüber Nichtrauchern (Dormandy et al., 1999). In der Edinburghstudie war das Risiko für Raucher an einer periphere arterielle Verschlusskrankheit zu erkranken, etwa doppelt so hoch, wie das Risiko eine koronare Herzerkrankung zu erleben (Fowkes et al., 1992).

1.1.4 Risikofaktoren für die periphere Arteriosklerose als Ursache der arteriellen Verschlusskrankheit

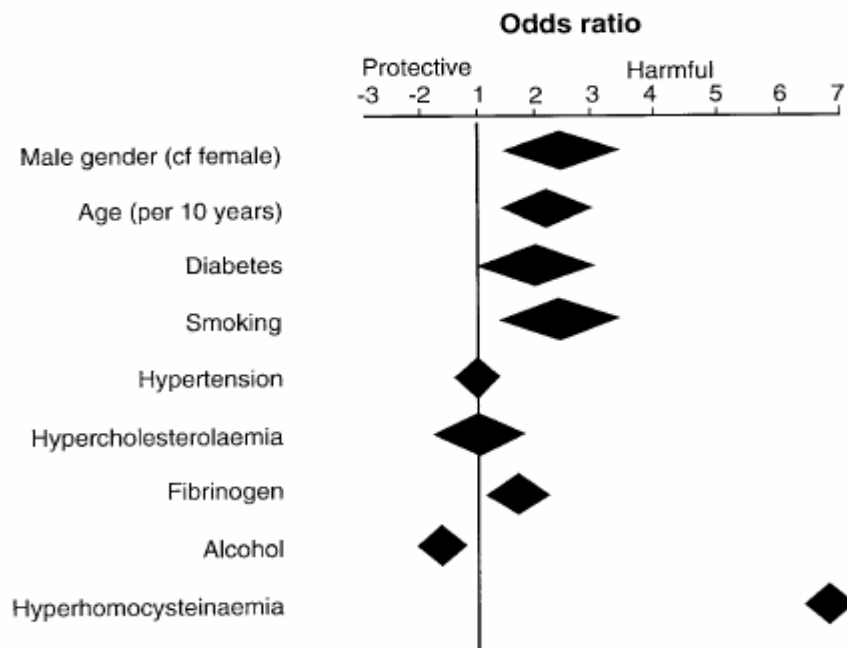


Abb. 1: Risikofaktoren für die Periphere arterielle Verschlusskrankheit (entnommen aus TASC, 2000).

Eine pathologische Glucosetoleranz steigert nicht nur das Risiko für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, sondern auch die Wahrscheinlichkeit der Amputation (Criqui et al., 2001; Beckmann et al., 2002; Olson et al., 2002) Die Amputationsrate korrelierte mit den HbA1c-Wert und steigt mit der Dauer des Diabetes (Lehto et al., 1996; Jonason et al., 1985) (Abb.1).

Eine positive Korrelation zwischen der Höhe des arteriellen Blutdruckes und dem Auftreten der periphere arterielle Verschlusskrankheit konnte sowohl in der Framinghamstudie, der Baslerstudie (Widmer et al., 1999), der Schwedischen Studie (Mats et al., 1993), als auch der Edinburghstudie (Fowkes et al., 1992) nachgewiesen werden (Abb.1). Bei einem systolischen Wert zwischen 140 - 159 mm Hg bzw. einem diastolischen Wert von 90 - 99 mm Hg stieg das Risiko, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit zu entwickeln auf das 1,5fache ($p < 0.0091$), bei systolischen Werten ≥ 160 mm Hg und diastolischen Werten ≥ 100 mm Hg sogar auf das 2,2fache

($p < 0.0001$) gegenüber normotensiven Patienten. Die arterielle Hypertonie ist nicht nur Ursache, sondern auch eine Folge der Arteriosklerose. So liegt bei bis zu 20 % der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit eine relevante Nierenarterienstenose vor (Bacha et al., 1997). Missouriis et al. beschrieben sogar bei 44,9 % ihrer Patienten eine einseitige und 11,8 % eine beidseitige Nierenarterienstenose (Missouris et al., 1994).

Sowohl in der Framinghamstudie (Murabito et al., 1997), in der Edinburghstudie als auch bei Cheng et al. (Cheng et al., 1997) fand sich eine annähernd verdoppelte Inzidenz für die periphere arterielle Verschlusskrankheit bei einem erhöhten Cholesterinspiegel. Eine Erhöhung des Gesamtcholesterins bzw. des LDL-Cholesterins, des Lipoprotein a (Widmann et al., 1993) und der Triglyceride zeigte eine signifikante Korrelation mit der Inzidenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (Abb.1).

Viele weitere Risikofaktoren wie ein erhöhter Fibrinogen- und Homocysteinspiegel oder eine Störung der Viskosität (Kannel et al., 1987; Pedrinelli et al., 1999) sind mit dem Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit assoziiert (Ray et al., 1994) (Abb. 1).

Ein erhöhtes Risiko für die periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität konnte insbesondere bei jungen Patienten mit positiver Familienanamnese für vaskuläre Erkrankungen nachgewiesen werden (Levy et al., 2002). Die NHLBI (the National Heart, Lung, and Blood Institute) Zwillingstudie untersuchte bei 94 eineiigen und 90 zweieiigen, älteren, männlichen Zwillingspärchen die Korrelation des Knöchel-Arm-Indexes als Arterioskleroseindikator. Die Korrelation des Indexes war bei eineiigen Zwillingen signifikant höher als bei zweieiigen Zwillingen (Carmelli et al., 2000).

1.1.5 Klinik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Klassifikation der klinischen Beschwerden

Die Stadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit werden klinisch nach dem Straßburger Chirurgen René Fontaine in vier Stadien eingeteilt.

Stadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit:

- I fehlende Fußpulse, aber Beschwerdefreiheit
- II Belastungsschmerz (Claudicatio intermittens)
- III ischämischer Ruheschmerz der Muskulatur
- IV Gewebeuntergang (Nekrose/Gangrän/Ulkus)

Im angloamerikanischen Raum ist die Stadieneinteilung nach Fontaine nicht gebräuchlich. In diesen Ländern teilt man die periphere arterielle Verschlusskrankheit nach Rutherford ein. Diese Klassifikation ähnelt der Einteilung nach Fontaine, unterscheidet aber 4 Stadien und unterteilt diese in 6 Kategorien: 0 = asymptomatisch, 1 – 3 = milde - schwere Claudicatio, 4 = Ruheschmerz, 5 + 6 = Gewebeuntergang.

Neuere Einteilungen sehen nicht die aktuellen klinischen Beschwerden, sondern die Prognose des Patienten bezogen auf die Lebenserwartung und den Extremitäterhalt. Dabei wird lediglich zwischen Patienten mit Claudicatio intermittens und Patienten mit einer chronisch kritischen Ischämie (CKI) unterschieden (The TASC Study Group, 2000).

1.1.6 Lokalisation der arteriosklerotischen Läsionen bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Aus anatomischen und therapeutischen Überlegungen unterscheidet man verschiedene Lokalisationen der peripheren Arteriosklerose. Abhängig davon, ob nur eine

oder mehrere Lokalisationen betroffen sind, spricht man von Ein- oder Mehretagen-erkrankung.

a) Beckentyp

Beim Beckentyp sind die Aorta und/oder die Iliakalarterien betroffen. Klinisch kann er bei fehlenden oder abgeschwächten Leistenpulsen vermutet werden. Die Beckenarterien sind relativ kurz und großlumig. Operative und interventionelle Therapieergebnisse haben im Vergleich zu anderen Regionen eine gute langfristige Offenheitsrate.

b) Oberschenkeltyp

Der Oberschenkeltyp ist mit ca. 40 % die häufigste Lokalisation der peripheren Arteriosklerose. Zum Oberschenkeltyp gehört eine Arteriosklerose der A. femoralis superficialis, der A. femoralis profunda und der A. poplitea im proximalen Anteil. Insbesondere die Stenose oder der Verschluss in der A. femoralis superficialis in Höhe des Adduktorenkanals ist eine typische Frühmanifestation. Klinisch sind die Leistenpulse tastbar, aber der Poplitealpuls und die Fußpulse auf der entsprechenden Seite nicht oder nur noch abgeschwächt.

c) Peripherer Typ

Liegt ein Verschluss im Bereich der Trifurkation oder distal davon vor, spricht man von einem Unterschenkeltyp. Eine Sonderform sind Verschlüsse im Bereich der Digitalarterien. Diese werden auch als akraler Typ bezeichnet. Der periphere Typ muss nicht mit einer Claudicatio intermittens einhergehen, sondern wird häufig erst durch nicht heilende Wunden an den Zehen bemerkt.

Eine Kombination einzelner Verschlusstypen ist nicht selten. Der kombinierte Verschluss im Becken und Oberschenkel ist dabei mit 50 % aller Kombinationstypen deutlich häufiger als die Kombination vom Oberschenkel- und Unterschenkelverschluss mit etwa 25 %. Die Kombination zwischen Becken- und Unterschenkelverschlüssen tritt hingegen nur selten auf.

1.1.7 Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die Diagnose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit kann in vielen Fällen durch eine körperliche Untersuchung sowie eine gezielte Anamnese erfolgen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung orthopädischer und neurologischer Krankheitsbilder gelingt durch die detaillierte Beschreibung der Symptome. Bei der körperlichen Untersuchung ist insbesondere die seitenvergleichende Untersuchung der Leistenpulse, der Poplitealarterienpulse und der Knöchelarterienpulse notwendig. Allerdings erfordert das Tasten der Pulse große Erfahrung und ist nicht als valides Nachweisverfahren einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit anerkannt (Lundin et al., 1999).

Als spezifische Screeningmethode steht die Oszillographie und die Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes zur Verfügung. Aufgrund einer geringen Fehlerrate und besseren Reproduzierbarkeit hat die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index weite Verbreitung gefunden. Für die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index wird der systolische systemische Blutdruck beiderseits über der A. brachialis nach Riva Rocchi und die systolischen Knöchelarteriendrucke mittels Dopplertechnik bestimmt. Ein Knöchel-Arm-Index $< 0,9$ gilt als pathologisch. Akzeptiert man die Angiographie als „goldener Standard“ für den Nachweis einer hämodynamischen bedeutsamen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, so wird für einen Knöchel-Arm-Index $< 0,9$ eine Sensitivität von 99 % und eine Spezifität von 95 % hinsichtlich des Nachweises einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beschrieben (Carter et al., 1985; Yao et al., 1993).

Der Knöchel-Arm-Index kann bei Patienten mit guter Perfusion über die Kollateralen oder bei Patienten mit partialem Verschluss einer oder zwei der drei Unterschenkelarterien normal ausfallen. In solchen Fällen ist die Durchführung zusätzlicher Tests mit Belastung und reaktiver Hyperämie für die Differenzierung notwendig (Criqui et al., 1985; Fowkes et al., 1991). So waren unter 613 Männern und Frauen im mittleren Alter von 66 Jahren 16 % mit isolierten Verschlüssen der kleinen Gefäße, die bei der Messung des Knöchel-Arm-Index nicht als Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit entdeckt wurden (Criqui et al., 1985).

Bei grenzwertigem Knöchel-Arm-Index kann eine Laufbandergometrie mit nachfolgender Bestimmung des Indexes indiziert sein. Die Belastung der Beine bei der Ergometrie führt zu einer metabolischen Dilatation der arteriellen Strombahn distal des Strombahnhindernisses. Wird die notwendige Steigerung der Durchblutung durch eine vorgeschaltete Stenose oder einen Verschluss behindert, sinkt der postocclusive Druck. Daher sinkt bei Patienten, die zuvor eine grenzwertige Situation mit einem Index um 0,9 oder darüber hatten, der Druckindex und die periphere arterielle Verschlusskrankheit wird demaskiert.

Am Ende der diagnostischen Kette steht die Bildgebung zur Verifizierung und Charakterisierung der zugrundeliegenden Gefäßläsionen (Stenose oder Verschluss, Kalzifikation oder Thrombus). Als nichtinvasive Untersuchungsmethode eignet sich die farbkodierte Duplexsonographie. Mit zunehmender Verbesserung der MRT-Angiographie wird auch diese Technik zur primären Bildgebung eingesetzt. Ihre Vorteile im Vergleich zur Duplexsonographie liegen in der übersichtlichen zusammenhängenden Darstellung der Gefäße, ihre Nachteile in einer geringeren Detailauflösung. Die Angiographie als invasive bildgebende Maßnahme hat im Rahmen der Diagnostik an Bedeutung verloren.

1.2 Chronisch kritische Ischämie

1.2.1 Definition der chronisch kritischen Ischämie

Die von Fontaine et al. 1954 eingeführte Einteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit empfiehlt eine einfache Unterscheidung in Patienten mit Ruheschmerz und Patienten mit Gewebeschäden. Bei diesen Patienten liegt eine ausgeprägte Durchblutungsstörung bereits in Ruhe vor. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einer Claudicatio keine Durchblutungsstörungen in Ruhe sondern nur unter Belastung.

Im Laufe der Jahre wurde an der Einteilung nach Fontaine kritisiert, dass sie zu grob ist, und innerhalb der Patienten mit Gewebeschäden nicht Patienten mit kleinen Läsionen

sionen, die gut zur Abheilung zu bringen sind, und ausgeprägten Gangränen, die nur noch einer Amputation zugeführt werden können, differenziert.

Bereits 1981 wurde als Ergebnis einer Arbeitsgruppe zum Thema „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ im British Journal of Surgery der Begriff der chronisch kritischen Ischämie (CKI) vorgeschlagen, um die schlechte Prognose einer bestimmten Patientengruppe zu verdeutlichen (Jamieson C., 1982). Im Gegensatz zu Patienten mit einer stabilen Claudicatio und solchen, bei denen die Durchblutungsstörung durch operative oder interventionelle Verfahren therapiert werden kann, versteht man heute unter Patienten mit einer chronisch kritischen Ischämie solche, die trotz aller Anstrengungen der Medizin eine schlechte Prognose hinsichtlich Amputation haben.

In der 1981 formulierten Definition wurde ein absoluter Knöchelarteriendruck kleiner 40 mm Hg bei Patienten mit Ruheschmerz und kleiner 60 mm Hg bei Patienten mit trophischen Läsionen als Hinweis auf das Vorliegen einer CKI gefordert (Wolfe JHN., 1988).

1986 wurde von “Committee on reporting standards of the Society for Vascular Surgery (SVS)” und dem “North American Chapter of the International Society of Cardiovascular Surgery (ISCVS)” diese Definition übernommen und um die Angabe eines Zehenarteriendrucks kleiner 30 mm Hg für Patienten mit unzureichend bestimmbareren Knöchelarteriendrücken ergänzt. (Society for Vascular Surgery, 1986)

In 1997 analysierten Wolfe und Wyatt die Literatur erneut und schlugen eine Differenzierung der Patienten mit chronisch kritischer Ischämie vor in solche mit einem niedrigen Risiko und solche mit einem hohen Risiko der Amputation (Wolfe et al., 1997). Bei Patienten mit Ruheschmerz und einem absoluten Knöchelarteriendruck über 40 mm Hg verloren innerhalb des ersten Jahres 73% ihr Bein oder verstarben. Bei Patienten mit Ruheschmerz und einem Druck unter 40 mm Hg betrug der Anteil nach einem Jahr 95%.

Die vorgeschlagenen Definitionen der chronisch kritischen Ischämie fanden jedoch nur begrenzte Verbreitung, bis im Jahre 2000 die Transatlantic Intersociety Consensus Conference (TASC) sich dieses Themas annahm. Ziel dieser TASC- Empfehlung

gen war es, eine möglichst weitgefasste Definition zu finden, die alle Patienten mit schlechter Prognose einschließt. Danach kann von einer chronisch kritischen Ischämie gesprochen werden, wenn der Patient Ruheschmerzen, ein Ulkus oder eine Gangrän hat und

der absolute Knöchelarteriendruck $<50-70$ mm Hg oder

der absolute Zehenarteriendruck $<30-50$ mm Hg oder

der transkutane Sauerstoffpartialdruck $<30-50$ mm Hg liegt.

Obwohl die Prognose des Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit grundsätzlich von seiner koronaren bzw. zerebrovaskulären Mortalität bestimmt wird, unterscheiden sich Patienten mit einer chronisch kritischen Ischämie hinsichtlich ihrer Prognose deutlich von Patienten mit einer Claudicatio intermittens. Bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zeigen Langzeitstudien, dass innerhalb von 5 Jahren nach klinischer Manifestation der Erkrankung etwa 30 % der Patienten versterben und etwa 1 – 3 % eine Amputation erleiden (Ouriel et al., 2001, Dormandy et al., 1999). Bei Patienten mit einer chronisch kritischen Ischämie liegt die primäre Amputationsrate innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate bei 10 % bis 40 % (TASC, 2000). Ihre Mortalität liegt nach einem Jahr bei 20 % und nach 5 Jahren bei 40 bis 70 % (Dormandy et al., 1999).

Aufgrund dieser deutlichen Unterschiede in der Prognose wird für klinische Studien, die auch Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen rekrutieren, die Unterscheidung der Patienten mit stabiler Claudicatio und mit chronisch kritischer Ischämie empfohlen (TASC, 2000). Nur so ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich.

1.2.2 Epidemiologie der chronisch kritischen Ischämie

Genauere Daten zur Prävalenz der chronisch kritischen Ischämie fehlen, da in den vorhandenen Studien zur Epidemiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit die chronisch kritische Ischämie bisher keine Berücksichtigung fand.

Catalano et al., beobachteten in einer prospektiven 7jährigen Untersuchung 200 Patienten mit einer Claudiactio intermittens und 190 Kontrollpatienten ohne periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Darüber hinaus analysierten sie über 3 Monate die Rate an Patienten, die wegen einer chronisch kritischen Ischämie hospitalisiert wurden und sammelten Daten zur Amputationsrate in Norditalien. Durch Abgleich der gesammelten Daten berechneten sie für Menschen im Alter über 45 Jahre eine Inzidenz der chronisch kritischen Ischämie von 450 bis 650 auf 1 Million Einwohner und Jahr (Catalano et al., 1993).

Eine ähnliche Größenordnung von 400 auf 1 Million und Jahr wurde für die chronisch kritische Ischämie in Großbritannien berechnet. Grundlage war eine Fragebogenaktion, die von der „Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland“ im Jahre 1995 durchgeführt wurde (The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland, 1995).

Die Inzidenz der chronisch kritischen Ischämie kann auch aus der besser dokumentierten Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit abgeleitet werden. Nimmt man die Prävalenz mit 3 % an und akzeptiert, dass innerhalb von 5 Jahren 5 % dieser Patienten eine chronisch kritische Ischämie entwickeln, errechnet sich ebenfalls eine Inzidenz von etwa 300 pro 1 Million Einwohner und Jahr.

Schließlich kann die Inzidenz der chronisch kritischen Ischämie aus der Anzahl der Amputationen geschätzt werden. Nimmt man an, dass 90 % aller großen Amputationen auf dem Boden einer chronisch kritischen Ischämie notwendig werden und dass 25 % aller Patienten mit einer chronisch kritischen Ischämie eine Amputation erleiden, berechnet sich die Inzidenz der chronisch kritischen Ischämie mit 500 bis 1000 pro Million und Jahr.

Obwohl diese Schätzungen alle mit Fehlern behaftet sind, führen ihre Ergebnisse doch zu Ergebnissen in der gleichen Größenordnung.

1.2.3. Risikofaktoren der chronisch kritischen Ischämie

Die Risikofaktoren, die das Auftreten einer chronisch kritischen Ischämie begünstigen sind die gleichen wie für die periphere arterielle Verschlusskrankheit generell. Die wichtigsten sind das Alter, fortgesetzter Nikotinabusus und Diabetes mellitus.

Von allen Risikofaktoren kommt dem Alter als unveränderbare Größe die bedeutendste Rolle zu. Dies spiegelt sich in einer mit dem Alter rapide ansteigende Amputationsrate wieder. Eine prospektive schwedische Untersuchung, die über 3 Jahre die Amputationsraten analysierte, berichtet, dass 45 % aller Amputationen bei Patienten mit Alter von 80 Jahren und mehr durchgeführt wurden (Liedberg et al., 1983). Eine nationale Dänische Studie, die die Entlassungsdiagnose aufschlüsselte, berichtet über eine Amputationsinzidenz von 0,3 auf 100.000 Einwohner im Jahr bei Menschen unter 40 Jahren und von 226 pro 100.000 Einwohnern, die älter als 80 Jahre sind (Eickhoff et al., 1980).

1.3. Mediasklerose Mönckeberg

1.3.1 Definition der Mediasklerose Mönckeberg

Die Mediasklerose Mönckeberg ist benannt nach dem deutschen Pathologen Johann Georg Mönckeberg, 1877–1925. Synonym wird auch von der Mönckeberg- Arterio-pathie, der Mönckeberg- Mediasklerose oder Mönckeberg- Mediakalzinose gesprochen. In der englischsprachigen Literatur haben sich Begriffe wie medial-sclerosis, Mönckebergs calcification oder Mönckebergs degeneration etabliert.

Die Mediasklerose Mönckeberg ist wie die Arteriosklerose eine Erkrankung der arteriellen Gefäße, die typischerweise mit Kalzifikationen der Gefäßwand einhergehen. Im wesentlichen unterscheiden sich die Erkrankungen durch die räumliche Lokalisation der Gefäßverkalkungen:

- Bei der Mediasklerose sind die Verkalkungsprozesse im Bereich der arteriellen Media lokalisiert, folglich treten keine Intimaläsionen und somit keine Stenosierungen des Gefäßlumens auf.
- Hingegen sind arteriosklerotische Verkalkungen primär im Intimabereich lokalisiert, wobei bei Fortschreiten eine sekundäre Beteiligung anderer Gefäßschichten möglich ist.

Da die Mediasklerose nicht zu Veränderungen der endoluminalen Grenzflächen führt, ist sie in aller Regel asymptomatisch. Das Befallsmuster der Gefäße bei der Mediasklerose Mönckeberg und der Arteriosklerose ist unterschiedlich. Die Mediasklerose befällt bevorzugt muskuläre Arterien der unteren Extremität, insbesondere im Oberschenkelbereich (Silbert S et al., 1953; Sucker et al., 1999). Es soll jedoch betont werden, dass die Erkrankung auch in anderen Gefäßprovinzen vorkommen kann und gelegentlich ein systemisches Befallsmuster aufweist. Neben dem typischen Befall der unteren Extremität sind auch Beteiligung der Beckengefäße, der Aorta, der Viszeralarterien und der Koronargefäße in der Literatur beschrieben worden (Lachman et al., 1977).

Im Gegensatz zur Mediasklerose Mönckeberg betrifft die Arteriosklerose sowohl Arterien vom muskulären als auch vom elastischen Typ, insbesondere Aorta und deren große Äste sowie Koronargefäße. Ein gemeinsames Auftreten der Mediasklerose und Arteriosklerose in einem Gefäßabschnitt ist möglich. Sowohl bei Mediasklerose als auch bei arteriosklerotischen Gefäßveränderungen erfolgt die Einlagerung von Calcium in die Gefäßwand in Form von Hydroxyapatit (Hirsch et al., 1993).

1.3.2 Epidemiologie der Mediasklerose Mönckeberg

Zur absoluten Häufigkeit der Mediasklerose Mönckeberg liegen keine exakten Zahlen vor. Die relative Häufigkeit im Verhältnis zur Arteriosklerose wird mit 1:200 angegeben. Männer sind mit einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen als Frauen. Die Häufigkeit der Mediasklerose bei Typ-2-Diabetikern wird mit 4 bis 9% angegeben (Janka et al., 1980). In einer dopplersonographischen Untersuchung fand sich bei

nahezu 16 % unselektionierter diabetischer Patienten der typische Befund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, hingegen zeigten 9 % der Patienten den Befund einer Mediasklerose (Janka et al., 1980). Eine gleichzeitige arteriosklerotisch bedingte arterielle Verschlusskrankheit wurde bei 18,9 % der Patienten mit Mediasklerose nachgewiesen (Hirschl et al., 1991)

1.3.3 Ätiologie und Pathogenese der Mediasklerose Mönckeberg

Bei der Mediasklerose Mönckeberg (Mönckeberg JG., 1903; Mönckeberg JG., 1913) kann man zwischen primärer (idiopathischer) Form und sekundären Formen, die in der Regel mit einem Diabetes mellitus oder einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind, unterscheiden (Lanzer et al., 1998). Ätiologisch liegt bei Assoziation mit dem Typ-2-Diabetes eine autonome Denervation der Gefäße im Rahmen der Neuropathie zugrunde (Reichel G., 1987).

Die bei der Mediasklerose Mönckeberg auftretende Verkalkung hat Ähnlichkeit mit der Arteriosklerose. Auch hier konnten Funktionsproteine des Knochenstoffwechsels in der Gefäßwand nachgewiesen werden (Shanahan et al., 1997). Insgesamt liegen bisher jedoch nur wenige Daten zur Molekularpathogenese der Mediasklerose Mönckeberg vor.

1.3.4 Klinik der Mediasklerose Mönckeberg

Ohne begleitende Arteriosklerose ist die Mediasklerose Mönckeberg in der Regel asymptomatisch. Insbesondere werden Symptome der arteriellen Minderperfusion unter Ruhebedingungen nicht beobachtet (Sucker et al., 1999). Bei vermehrter Muskeldurchblutung unter Belastung können jedoch notwendige Adaptationsvorgänge aufgrund der Rigidität der Gefäßwände erschwert werden, was eine passagere Minderperfusion zur Folge haben könnte. Tritt die Erkrankung in Kombination mit einer arteriosklerotischen Gefäßschädigung auf, so ist die Symptomatik durch die Arteriosklerose bestimmt. Diese manifestiert sich klinisch in Form unterschiedlicher Ischämiesyndrome als Zeichen der Minderperfusion der Endorgane.

1.3.5 Diagnostik der Mediasklerose Mönckeberg

Die klinische Untersuchung bei Patienten mit isolierter Mediasklerose ist unauffällig, während bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen häufig Pulsabschwächung beziehungsweise Pulsverlust, arterielle Strömungsgeräusche sowie Zeichen der arteriellen Minderperfusion nachweisbar sind. Aufgrund der fehlenden Symptomatik wird die Diagnose der Mediasklerose Mönckeberg meistens zufällig als Nebenbefund bei der Abklärung arterieller Durchblutungsstörungen oder bei der Interpretation radiologischer Befunde gestellt. Typischer Befund bei Mediasklerose Mönckeberg ist die Messung erhöhter Blutdruckwerte in der „Continuous- Wave“-Doppler-Sonographie (CW Doppler) der Extremitäten, die durch die mangelnde Kompressibilität der Gefäße hervorgerufen wird (Hansgen et al., 1981; Janka et al., 1980). Ein erhöhter Knöchel-Arm-Index wird daher als Hinweis auf eine Mediasklerose Mönckeberg angesehen.

Treten Mediasklerose und Arteriosklerose gleichzeitig auf, ergibt sich ein fälschlich erhöhter Knöchel-Arm-Index. Dieser eignet sich dann nicht zur Einschätzung der arteriellen Minderperfusion. Radiologisch zeigen sich bei Mediasklerose Mönckeberg im typischen Fall spangenartige bis diffuse ringförmige Verkalkungen der Gefäße vom muskulären Typ, wobei die Gefäße oft langstreckig oder im ganzen Verlauf betroffen sind. Die Gefäße kommen somit bereits in nativen Röntgenaufnahmen zur Darstellung. Hingegen sind arteriosklerotische Gefäßverkalkungen im nativen Röntgenbild in der Regel nur bei fortgeschrittener Arteriosklerose nachzuweisen, wobei die Verkalkungen hierbei in der Regel nicht langstreckig, sondern eher kurzstreckig und versprengt imponieren. Die B-Bild-Sonographie ermöglicht aufgrund der guten Auflösung die topographisch exakte Lokalisation von Gefäßverkalkungen in der Arterienwand. Bei isolierter Mediasklerose zeigen sich Calciumablagerungen lediglich im Mediabereich. Da die Intima nicht betroffen ist, stellen sich die endoluminalen Grenzflächen glatt dar. Arteriosklerotische Gefäßveränderungen zeigen hingegen aufgrund intimaler Kalksalzeinlagerung eine Verbreiterung der Intima sowie eine Unregelmäßigkeit der endoluminalen Grenzflächen mit eventuell stenosierendem Charakter. Im Koronargebiet ermöglicht die intrakoronare Sonographie die topographisch exakte

Lokalisation von Calciumdepots und somit die Differenzierung von Mediasklerose und arteriosklerotisch bedingter koronarer Herzkrankheit.

Auch die Angiographie ergibt somit bei Mediasklerose Mönckeberg eine glatte Darstellung der endoluminalen Grenzflächen, während bei Arteriosklerose Gefäßunregelmäßigkeiten, Stenosen und eventuell Verschlüsse auftreten.

1.4 Grundlagen der Dopplertechnik

Für die Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, der chronisch kritischen Ischämie und der Mediasklerose Mönckeberg in epidemiologischen Studien ist die Dopplertechnik zur Bestimmung der Knöchelarteriendrucke bzw. des Knöchel-Arm-Indexes eine wesentliche Voraussetzung. Daher soll an dieser Stelle die Technik und mögliche Fehlerquellen gesondert beschrieben werden.

Die Ultraschall- Doppler-Technik macht sich zwei physikalische Phänomene zunutze:

- Hochfrequenter Ultraschall durchdringt biologische Gewebe und wird an Grenzflächen zwischen Geweben unterschiedlicher (akustischer) Dichte teilweise reflektiert.
- Befinden sich diese Grenzflächen in Bewegung, tritt aufgrund des *Doppler-Effektes* beim reflektierten Ultraschall eine Frequenzänderung gegenüber der Sendefrequenz ein.

In Blutgefäßen wird Ultraschall vor allem an den Erythrozyten reflektiert. Die Ultraschall- Doppler- Geräte können also aufgrund von Frequenzänderungen, die durch die Reflexion an vorbeiströmenden Erythrozyten verursacht werden, arterielle und venöse Blutströmung nachweisen. Qualitativ gibt das registrierte Signal die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und ihre Veränderungen wieder.

Es gilt dabei folgende Beziehung:

$$\Delta F = V \cdot \frac{2F_a \cdot \cos \beta}{c}$$

ΔF = Differenz zwischen Frequenz des ausgesandten (F_a) und des frequentierten Ultraschalls;

V = Blutstromgeschwindigkeit;

β = Einfallswinkel des ausgesandten Ultraschalls zur Gefäßlängsachse;

c = Geschwindigkeit des Ultraschalls im Gewebe.

$$\frac{2F_a \cdot \cos \beta}{c}$$

Soweit c konstant zu halten ist gilt: ΔF proportional V .

Ein Sender im Kopf der Doppler- Sonde schickt kontinuierlich Ultraschallwellen aus, die von den vorbeiströmenden Erythrozyten unter entsprechender Frequenzänderung (Doppler- Effekt) reflektiert und von einem Empfänger im Sondenkopf aufgenommen werden.

Die Frequenzverschiebung des reflektierten Ultraschalls ist also der Blutstromgeschwindigkeit direkt proportional. Das beste Dopplersignal wird empfangen, wenn der Winkel β der Dopplersonde zum untersuchten Gefäß etwa 45° beträgt (Abb. 2). Beträgt er 90° , kann kein bzw. nur ein schwaches, von Gefäßwandbewegungen erzeugtes Signal empfangen werden ($\cos 90^\circ = 0$). Es sei darauf hingewiesen, dass oberflächennahe Gefäße üblicherweise weitgehend parallel zur Hautoberfläche verlaufen.

Das unverarbeitete Dopplersignal ist ein Frequenzspektrum entsprechend den unterschiedlichen Geschwindigkeiten der einzelnen Blutstromschichten (z.B. normales paraboloides Strömungsprofil wie in Abb. 2), aus dem im Idealfall die vorherrschende instantane Geschwindigkeit integriert und registriert wird.

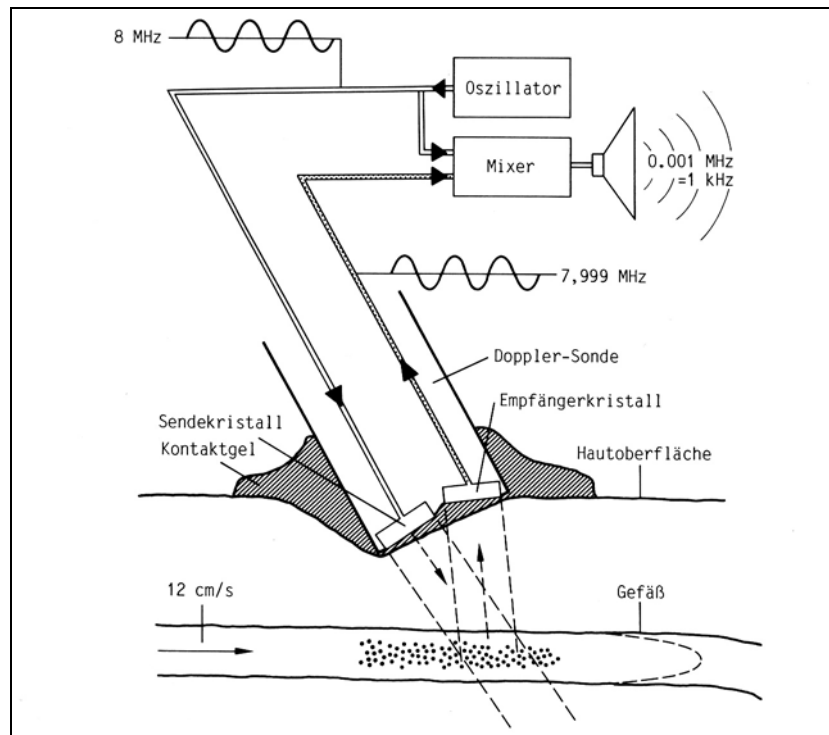


Abb. 2: Prinzip der Ultraschall-Doppler-Methode: Der an den vorbeiströmenden Blutkörperchen reflektierte Ultraschall zeigt gegenüber dem ausgesandten ein von der Blutstromgeschwindigkeit abhängige Frequenzverschiebung (Doppler-Effekt).

Es werden bevorzugt Dopplergeräte mit Arbeitsfrequenzen von etwa 8 bis 10 MHz und 3 bis 5 MHz verwendet. Für die Auswahl gerade diese Frequenzen sind zwei Gesichtspunkte entscheidend:

- Von der Frequenz ist die Eindringtiefe abhängig. Je höher die Frequenz, desto geringer die Eindringtiefe (bei 8 MHz maximal 3,5 cm, bei 4 MHz maximal 8 cm);
- Von der Frequenz ist die geringste noch zuverlässig nachweisbare Geschwindigkeit (Empfindlichkeit) abhängig (bei 8 MHz etwa 3 cm/s minimal).

Falsch zu hoch	Falsch zu niedrig
<ul style="list-style-type: none"> - Blutdruck am Oberarm falsch zu niedrig (AVK der oberen Extremität beiderseits) - Mediasklerose Mönckeberg - Hautsklerose - Beinödeme - zu langsames Aufblasen der RR-Manschette - stark angehobener Oberkörper - Manschette zu schmal (dicke Wade, Messung am Oberschenkel) 	<ul style="list-style-type: none"> - Vorübergehendes Abrutschen der USD- Sonde beim Ablassen des Manschettendrucks - Abdrücken des Gefäßes mit der USD-Sonde - Verschluss zwischen Manschette und Beschallungsstelle - Ganz randständige Beschallung des Gefäßes - Zu rasches Ablassen des Manschettendrucks - Zu kurze Ruhepause vor der Messung

Tab. 2: Fehlermöglichkeiten bei der Messung des Ruheblutdrucks mit Ultraschall-Doppler.

Prinzipiell erfasst man mit der Ultraschall- Doppler-Technik immer den Blutdruck auf Höhe der Manschette. Um Fehlbeurteilungen durch periphere Arterienverschlüsse zu vermeiden, muss die Ultraschall-Doppler-Sonde immer unmittelbar distal der Blutdruckmanschette angesetzt werden. Bei Patienten mit Hypertonie können sich auch bei ausgeprägter Durchblutungsminderung peripher im Vergleich zu Normotonikern hohe Druckwerte finden, da trotz großem kollateralem Druckgradienten noch hohe periphere Drücke resultieren. Bei schweren Gefäßverkalkungen infolge der Mediasklerose Mönckeberg versagt das Dopplerverfahren, da falsch hohe Druckwerte bestimmt werden. In Tabelle 2 sind die wichtigen und häufigen Fehlerquellen bei der peripheren Druckmessung mit Ultraschall- Doppler-Technik zusammengefasst.

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird die Prävalenz der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen erstmals auf der Basis einer bevölkerungsbasierten Studie beschrieben. Die analysierten Daten sind Teil der Heinz Nixdorf RECALL-Studie.

Dabei werden neben der peripheren arteriellen Durchblutungsstörung gesondert die Prävalenz der chronisch kritischen Ischämie und die Mediasklerose Mönckeberg analysiert.

3. Methodik

3.1. Design der Heinz Nixdorf Recall Studie



Abb. 3: Logo der Heinz Nixdorf Recall Studie

Die Heinz Nixdorf Recall Studie (HNRS) ist eine prospektive Beobachtungsstudie. Das Kürzel ergibt sich aus den Anfangsbuchstaben des offiziellen englischsprachigen Titels der Studie: **RECALL** = **R**isk Factors, **E**valuation of Coronary **C**alcification, and **L**ifestyle (Risikofaktoren, Erhebung koronarer Verkalkung und Lebensstil). Die Finanzierung der Studie erfolgte durch die Heinz Nixdorf Stiftung mit Sitz in Essen.

Ziel der HNRS ist es, den prädiktiven Wert der Bestimmung des Koronarkalks mittels Computertomographie in Abhängigkeit des individuellen Patientenrisikos hinsichtlich der Ereignisse „Herztod“ und „Myokardinfarkt“ zu evaluieren (Schmermund et al., 2002). Das individuelle Risiko wird durch anamnestische Daten, Komorbidität und Nachweis sowohl klassischer als auch neuerer Risikofaktoren bestimmt. Im Rahmen der Erfassung der Komorbidität werden die Probanden auch hinsichtlich der peripheren arteriellen Durchblutungstörung untersucht.

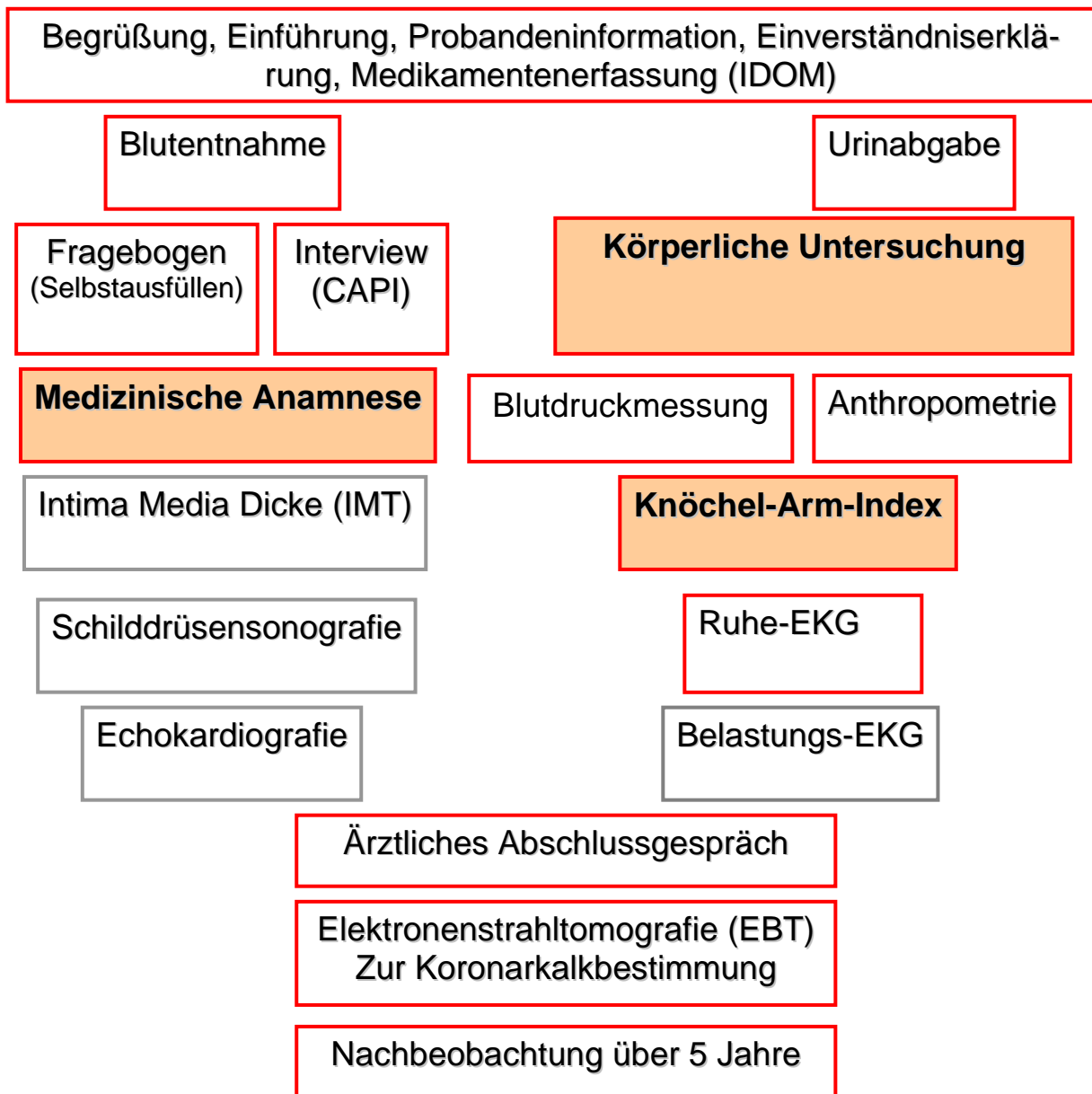


Abb. 4: Design und Aufbau der Heinz Nixdorf Recall Studie

3.2. Rekrutierung der Probanden

Aus den Einwohnermeldeämtern der Städte Essen, Mülheim und Bochum wurden Zufallsstrichproben (simply random) von insgesamt 8890 Männern und Frauen in Alter von 45 - 75 Jahren gezogen. Die Ziehungen der Stichproben erfolgten zu Beginn der Feldphase, um so die aktuellsten Stichprobenadressen zu erhalten. Bei jedem Einwohnermeldeamt wurde eine ungewichtete Brutto-Stichprobe gezogen. Für

die Stichprobenziehungen wurde ein disproportionaler Ansatz gewählt, um stabile Aussagen bei den Analysen von regionalen Unterschieden zwischen Essen, Bochum und Mülheim erhalten zu können (Tabelle 3).

Anhand der von den Einwohnermeldeämtern gelieferten Stichproben (Bruttostichproben der Einwohnermeldeämter) wurde überprüft, ob die Ziehungsanweisungen eingehalten wurden und die Datensätze vollständig waren. In regelmäßigen Abständen wurden sekundäre Stichproben aus der Primärstichprobe der Einwohnermeldeämter gezogen.

	Einwohnerzahl ¹	Proportionale Gewichtung		Disproportionale Gewichtung	
		Gew.	N ²	Gew.	N
Essen	614.861 (51%)	51%	1607	33%	1050
Bochum	400.395 (34%)	34%	1071	33%	1050
Mülheim	176.530 (15%)	15%	472	33%	1050
Gesamt	1.191.786 (100%)	100%	3150	100%	3150

1) Männer und Frauen; kompletter Alters- Range; 1997

2) Netto-Stichprobe (d.h. geeignete Probanden für Analyse mit 5-Jahres-Nachverfolgung)

Tab. 3: Gewichtungsverfahren der Stichprobenziehungen

Unter Berücksichtigung der Teilnahmerate (54,2%) wurden zwischen 2000 und 2003 von den 8890 kontaktierten Personen 4735 Personen nach folgenden Kriterien eingeschlossen:

- Deutsche Staatsbürgerschaft
- Wohnort in Essen, Bochum oder Mülheim
- Alter 45-75 Jahre bei erstem Anschreiben bei der Basiserhebung
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
- Keine Ausschlusskriterien

Für Probanden, die nicht an der Studie teilnahmen, wurden die Nichtteilnahme-Gründe sorgfältig dokumentiert. Aus Erfahrungen mit der Bevölkerungsstichprobe im Rahmen der „Europäischen Verbundstudie zu arbeitsplatzbedingten Erkrankungen“ wird folgende Kategorisierung der Nichtteilnahmegründe angewendet:

- Verstoß gegen Einschlusskriterien
 - Manifeste koronare Herzkrankheit
 - Schwangerschaft
 - Zielperson mit mangelnden Sprachkenntnisse
 - Studienpersonal bzw. Angehörige des Studienpersonals (Lebenspartner, Verwandte 1. Grades)
- Fehlende Erreichbarkeit
 - Adresse unbekannt/falsch/existiert nicht
 - Zielperson verstorben
 - Zielperson verzogen (Wegzug aus Essen, Bochum, Mühlheim)
 - Zielperson nie erreicht
 - Zielperson aus beruflichen Gründen über längere Zeit nicht am Wohnort
 - Zielperson in Justizvollzugsanstalt
 - Zielperson in Heil- oder Pflegeanstalt
 - Zielperson in Altersheim
 - Zielperson leidet an chronischer Erkrankung oder schwerer Behinderung, die ein Interview nicht durchführbar erscheinen lässt (z.B. Hör- und Sprachverlust)
- Verweigerung
 - Kein Interesse, vom Sinn und Zweck nicht überzeugt
 - Keine Zeit
 - Untersuchungsdauer zu lange
 - Datenschutzrechtliche Bedenken
 - Definitive Verweigerung ohne Angabe von Gründen
 - Verweigerung, da Zielperson zu krank
 - Verweigerung, da Partner der Zielperson pflegebedürftig
 - Verweigerung aus anderem Grund, und zwar...

3.3. Durchführung

Alle epidemiologischen Erhebungsinstrumente wurden Testläufen unterzogen und die Ziehung der Adressen wurde nach dem Votum der Ethikkommissionen der Universitäten Essen und Witten/Herdecke über die zuständigen Einwohnermeldeämter organisiert. In Abstimmung mit dem Datenschutzbeauftragten erfolgte die Entwicklung der Anschreiben und des Studienlogos (Abb. 3). Zur Information der Bevölkerung wurde die Öffentlichkeitsarbeit vorbereitet.

Alle Probanden durchliefen eine Basisuntersuchung, die eine ausführlichen Fragebogen beinhaltete (Abb. 4). Bezogen auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde alle Probanden befragt:

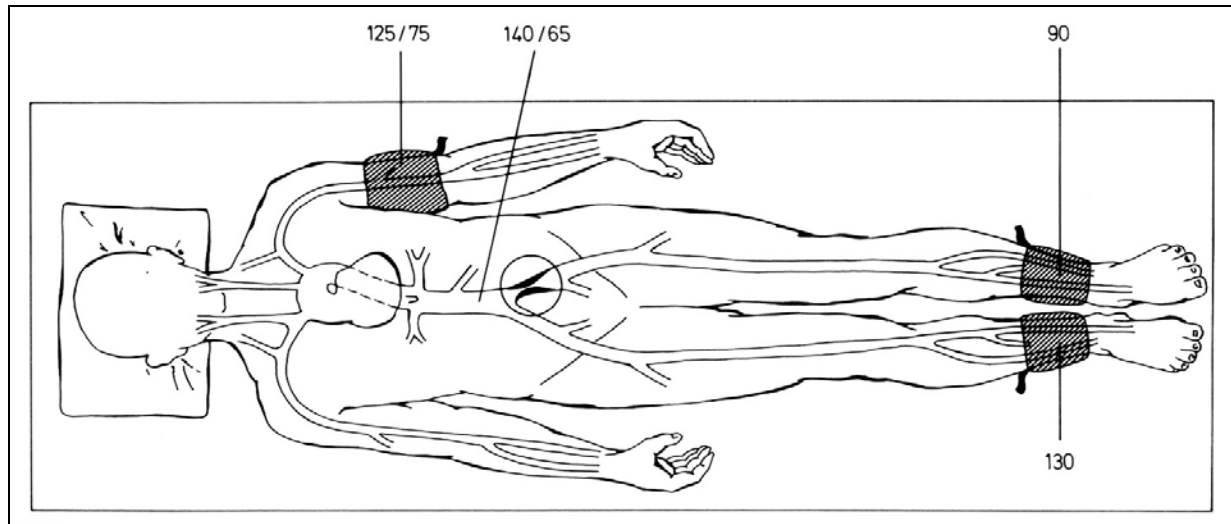
- Hat bei Ihnen ein Arzt eine Erkrankung der Beinarterien festgestellt?
Wenn Ja: Welche Erkrankung ist das?
 1. Stenose/Verengung rechts
 2. Stenose/Verengung links

- Haben Sie behindernde ziehende Schmerzen in den Beinen, wenn Sie gehen, die Sie zwingen, stehen zu bleiben (sog. „Schaufensterkrankheit“)?
Wenn ja: Einordnung in Stadien:
 - I. Asymptomatisch
 - II. Claudicatio intermittens (Belastungsschmerz)
 - III. Schmerzfreie Gehstrecke > 200 m
 - IV. Schmerzfreie Gehstrecke < 200 m
 - V. Ischämischer Ruheschmerz der Muskulatur
 - VI. Nekrose/Gangrän/Ulcus

3.3.1 Knöchel-Arm-Index

In der HNRS wurde das Dopplergerät „Iodgidop 1“ der Firma Kranzbühler verwendet, welches den Richtlinien der kassenärztlichen Bundesvereinigung für Ultraschalluntersuchungen entspricht. Es handelt sich um ein digitales bidirektional System. Die Dopplerdruckmessung erfolgt mit einer 8 MHz Stiftsonde.

Alle Druckmessungen wurden mit der gleichen 14 cm breiten Blutdruckmanschette durchgeführt. Die Liege wies eine Breite von 80 cm und Länge von 200 cm auf, so dass die Extremitäten des auf dem Rücken liegenden Patienten auf der Liege ruhten. Die Raumtemperatur lag zwischen 19 und 24°C.



$$\text{Knöchel-Arm-Index} = \frac{\text{höchster systolischer Knöcheldruck}}{\text{systolischer Systemdruck}}$$

$$\text{rechts} = \frac{130}{125} = 1,04; \quad \text{links} = \frac{90}{125} = 0,72$$

Abb. 5: Beispiel für eine periphere Druckmessung mit Ultraschall-doppler bei hochgradiger Stenose der Arteria iliaca communis sinistra: Knöchel-Arm-Index: rechts 1,04, links 0,72

Zu Beginn der Messungen wurden die Probanden über den Untersuchungsablauf informiert und aufgefordert sich ohne Strümpfe, Schuhe, Armbanduhr und ggf. Armbänder auf die Untersuchungsliege zu legen und dort mindestens 10 Minuten bis zu Beginn der Untersuchung zu ruhen.

Zur Messung wurde nach der Ruhephase zunächst die Blutdruckmanschette am rechten Oberarm angelegt (Abb. 5). Gel wurde auf die rechte Ellenbeuge aufgebracht und die 8 MHz Stiftsonde unter einem Winkel von 45-60° unmittelbar unterhalb der Blutdruckmanschette in der Ellenbeuge aufgesetzt. Mit dieser Sonde wurden nun solange kreisende Bewegungen in der Beuge durchgeführt, bis ein pulssynchrones Signal zu hören war. Dann wurde die Blutdruckmanschette schnell 20 mm Hg über den Wert, an dem das pulssynchrone Geräusch pausierte, aufgepumpt. Anschließend wurde die Blutdruckmanschette langsam mit einer Geschwindigkeit von ca. 2 mm Hg/sek dekomprimiert. Der Druckwert des ersten hörbaren pulssynchronen Geräusches wurde in den Dokumentationsbogen eingetragen. Die Druckmanschette wurde komplett dekomprimiert und der Vorgang am linken Arm wiederholt.

Die gleiche Blutdruckmanschette wurde dann an der linken Fessel angelegt. Die Dopplersonde wurde unter einem Winkel von 45 - 60° dorsal des medialen Knöchels aufgesetzt und das Dopplersignal der Arterie tibialis posterior abgeleitet. Nach dem schnellen supersystolischen Aufpumpen der Blutdruckmanschette wurde beim langsamen (ca. 2 mm Hg/sek) Ablassen des Kompressionsdruck das erste hörbare Doppler-Signal als systolischer Druck in der A. tibialis posterior gewertet. Die Blutdruckmanschette wird komplett dekomprimiert. Anschließend wurde die Messung über der Arteria dorsalis pedis durchgeführt. Dann wurde der Vorgang am rechten Fuß wiederholt.

Der Knöchel-Arm-Index als Quotient des systolischen Druckwertes der Knöchelarterie zu der Oberarmarterie wurde für das rechte und das linke Bein bestimmt. Zur Ermittlung des Knöchel-Arm-Index in der HNRS wurde jeweils für das rechte und linke Bein der höhere systolische Druckwert der beiden Knöchelarterien durch den höheren systolischen Druckwert der rechten bzw. linken Arteria brachialis geteilt (Abb. 5).

3.4. Definition der peripheren Durchblutungsstörungen

3.4.1 Definition der arteriellen Verschlusskrankheit

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde angenommen, wenn an einem Bein ein Köchel-Arm-Index $< 0,9$ bestimmt wurde, oder, wenn der Proband schon bei der Erhebung der Krankengeschichte angab, wegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit behandelt worden zu sein. Letztere Probanden würden bei erfolgreicher Wiederherstellung der Perfusion bei der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index einen Normwert aufweisen und daher nicht als Probanden mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erfasst werden.

3.4.2 Definition der chronisch kritischen Ischämie

Eine chronisch kritische Ischämie wurde angenommen, wenn an einem Bein der absolute Knöchelarteriendruck < 70 mm Hg war.

3.4.3 Definition der Mediasklerose Mönckeberg

Für die Bestimmung der Mediasklerose Mönckeberg werden in der Literatur verschiedenen Grenzwerte verwendet. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit die Prävalenz der Mediasklerose Mönckeberg für einen Knöchel-Arm-Index $> 1,3$ und für einen Knöchel-Arm-Index $> 1,5$ getrennt berechnet. Zusätzlich wurde ermittelt bei wie vielen Probanden die Knöchelarterien bei einem Manschettendruck von 260 mmHg nicht komprimierbar waren.

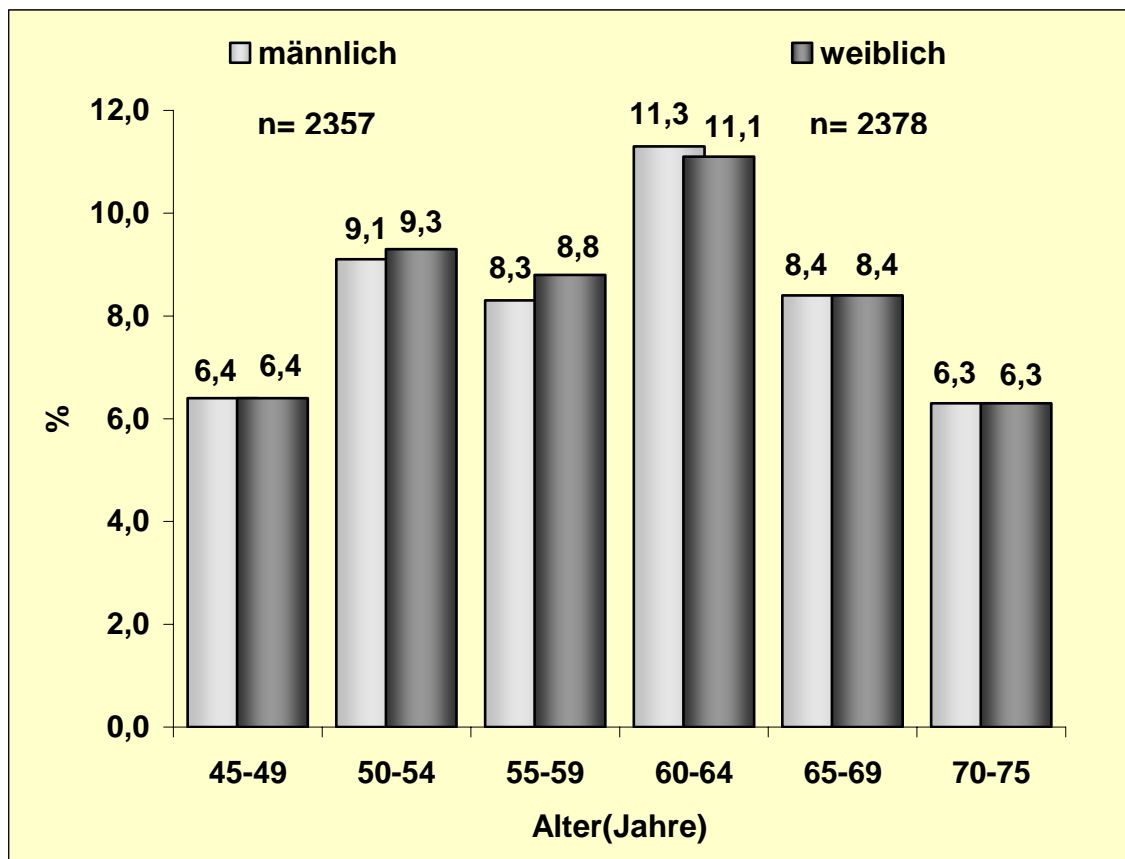


Abb. 5: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der gesamten Population in der Heinz Nixdorf Recall Studie.

3.5 Untersuchte Population

Abb. 5 zeigt die alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der gesamten Population in der Heinz Nixdorf Recall Studie. In jeder Altersgruppe wurden ungefähr im gleichen Verhältnis Frauen und Männer eingeschlossen. Bei 4.735 Probanden konnte ein Knöchel-Arm-Index bestimmt werden. Die Messung aller drei Maximalwerte (maximaler systolischer Druck in den Knöchelarterien der rechten und linken unteren Extremitäten bzw. maximaler systolischer Systemdruck), die zu Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes notwendig sind, war bei 4.705 Probanden möglich, bei 30 Probanden (0,6%) lagen keine Werte vor.

Die Gründe dafür, dass die Messungen im Einzelfall nicht möglich waren, waren sehr individuell: Zustand nach Mammaablation, Zustand nach Amputationen, erhöhte Schmerzempfindlichkeit, Ulzerationen, Oedeme und nicht nachweisbare Dopplersignale über den zuvor beschriebenen Stellen der Ableitung.

3.6 Statistik

Die Analyse der Prävalenz wurde am Institut für Medizinische Informatik, Epidemiologie und Biometrie der Universität Essen unter Verwendung des SAS-Programms Version 8.12 durchgeführt. Die Prävalenz wurde getrennt für fünf Jahre umfassende Altersgruppen (45-49, 50-54,...,70-75 Jahre) und das männliche und weibliche Geschlecht berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde angenommen, wenn entweder eine Knöchel-Arm-Index $< 0,9$ bestimmt worden war oder wenn in der Anamnese eine Behandlung mit Wiederherstellung der peripheren arteriellen Perfusion statt gefunden hatte.

Abb. 7 zeigt die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit basierend auf der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index allein. Dabei beträgt die Gesamtprävalenz für die Männer 6,4% und für die Frauen 5,1%.

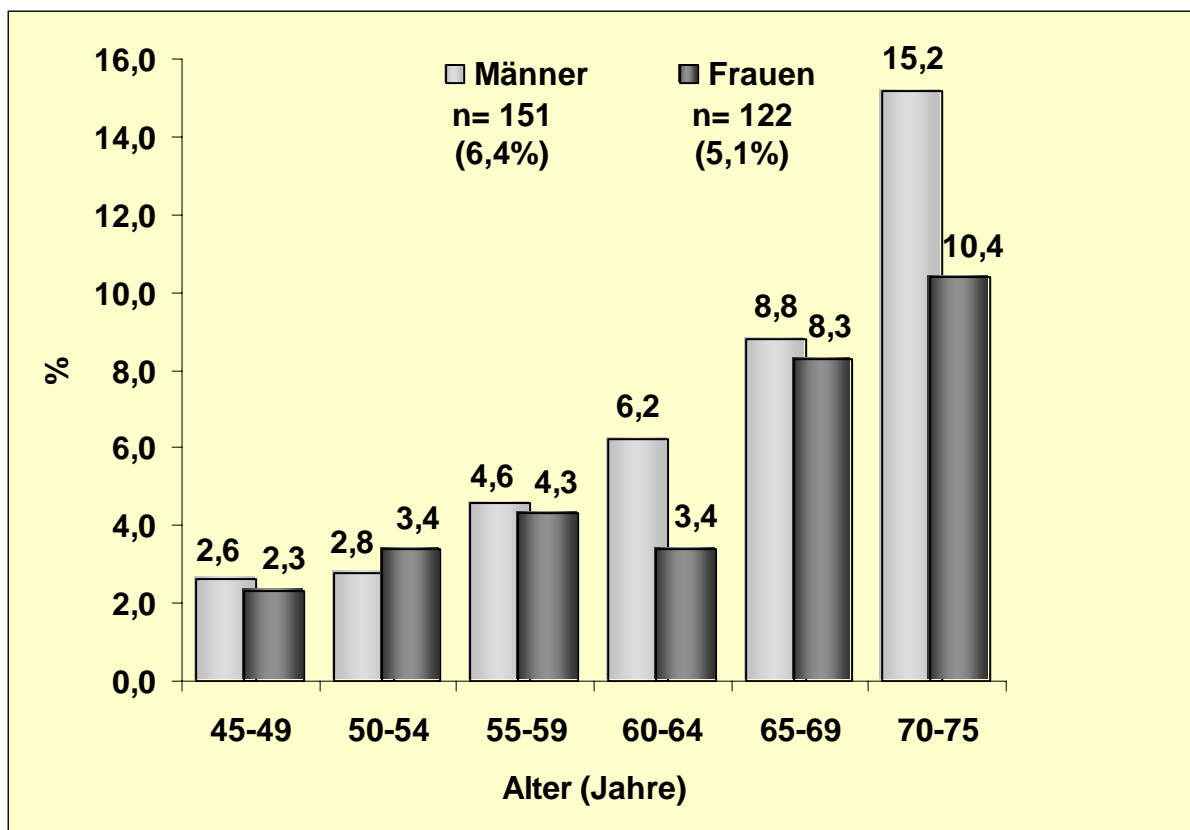


Abb. 7: Dargestellt ist die alter- und geschlechtsspezifische Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nach den Kriterium der Knöchel-Arm-Index Bestimmung ($<0,9$).

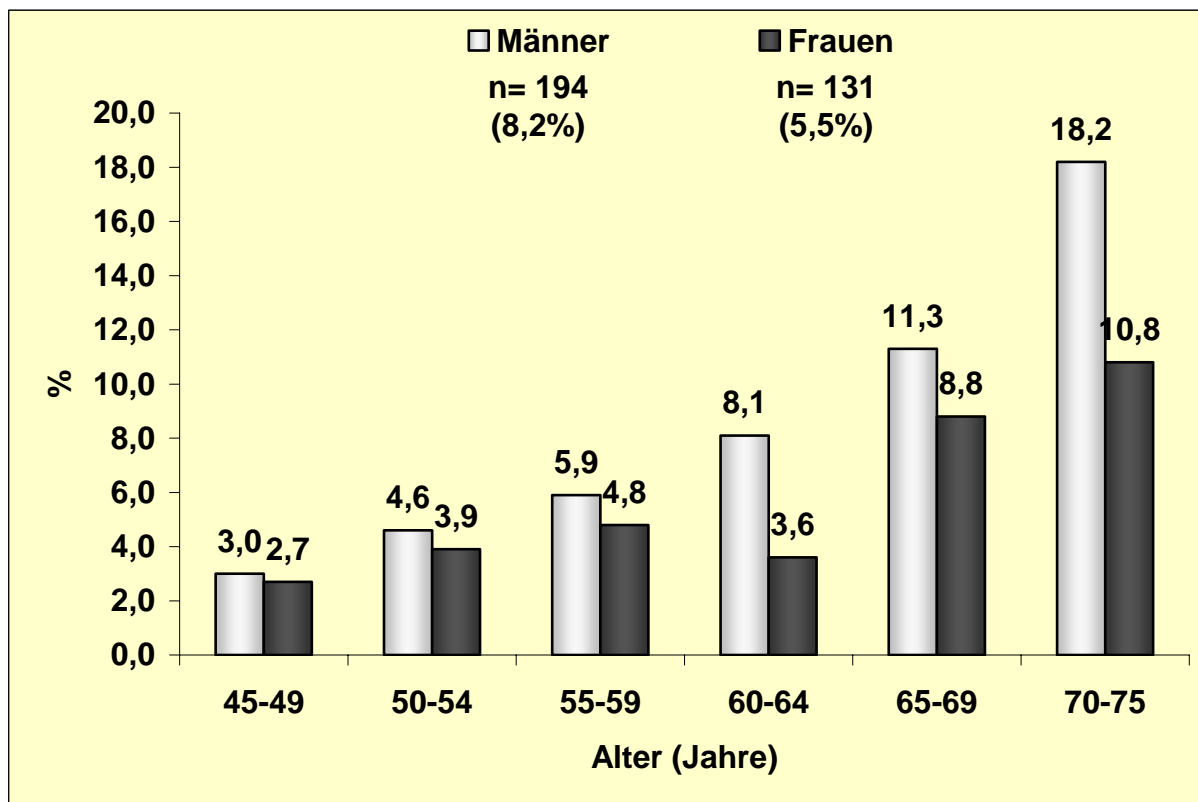


Abb. 8: Dargestellt ist die alter- und geschlechtsspezifische Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nach Knöchel-Arm-Index - Kriterium und anamnestischen Daten.

Abb. 8 zeigt die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Berücksichtigung des Knöchel-Arm-Index und der anamnestischen Daten. Danach beträgt die Gesamtprävalenz bei den Männern 8.2% und bei den Frauen 5.5%. Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Berücksichtigung des Knöchel-Arm-Index und der anamnestischen Daten zeigt, dass bereits in der jüngsten Altersgruppe der 45-49jährigen in 2,7% bzw. 3% der untersuchten weiblichen und männlichen Bevölkerung eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vorlag. In allen Altersgruppen war die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei den Männern höher als bei den Frauen. Die Unterschiede zeigten eine deutliche Zunahme ab dem sechzigsten Lebensjahr. In der Altersgruppe der 70-75jährigen litten immerhin 18,2% der Männer (dies entspricht immerhin etwa jedem fünften Mann) und 10,8% der Frauen an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

4.2 Prävalenz der chronisch kritisch Ischämie

Nur bei fünf älteren Probanden wurde eine maximaler systolischer Knöchelarterien-
druck kleiner als 70 mm Hg bestimmt. Dies waren 4 Männern im Alter von 51 bis 72
Jahren (Median: 66,5 Jahren) und 1 Frau im Alter von 74 festgestellt. Diese fünf
Probanden machen nur 0,1 % von der gesamter Population bzw. 2 % der Probanden
mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit aus. Auf eine Berechnung der
Prävalenz der chronisch kritischen Ischämie wurde bei dieser geringen Fallzahl ver-
zichtet, da die Ergebnisse mit einem zu großen Fehler behaftet wären.

4.3 Prävalenz der Mediasklerose Mönckeberg

Die Prävalenz der Mediasklerose Mönckeberg wurde gesondert für einen Knöchel-
Arm-Index $> 1,3$ und $>1,5$ berechnet. Die Abb. 9 zeigt die Ergebnisse.

Akzeptiert man einem Knöchel-Arm-Index $>1,3$ als Indikator für eine Mediasklerose
Mönckeberg, wäre diese bei etwa 13,3 % aller Männer und 6,9 % aller Frauen vor-
handen. Die Prävalenz der Mediasklerose Mönckeberg wäre damit deutlich höher als
die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Auffallend ist auch,
dass die Mediasklerose Mönckeberg im Vergleich zur peripheren arteriellen Ver-
schlusskrankheit in allen Altersgruppen etwa gleich häufig vorhanden wäre und sich
keine Zunahme mit dem Alter zeigte, was pathophysiologisch nicht plausibel er-
scheint.

Akzeptiert man einen Knöchel-Arm-Index $>1,5$ als Indikator für eine Mediasklerose
Mönckeberg, wäre diese nur bei etwa 1,1 % aller Männer bzw. 0,5 % aller Frauen
vorhanden. Auch bei dieser Definition ergäbe sich für die Mediasklerose Mönckeberg
keine Altersabhängigkeit.

Eine bei einem Manschettendruck von 260 mmHg nicht komprimierbare Knöchelarte-
rie wiesen 30 (0,6 %) Probanden auf.

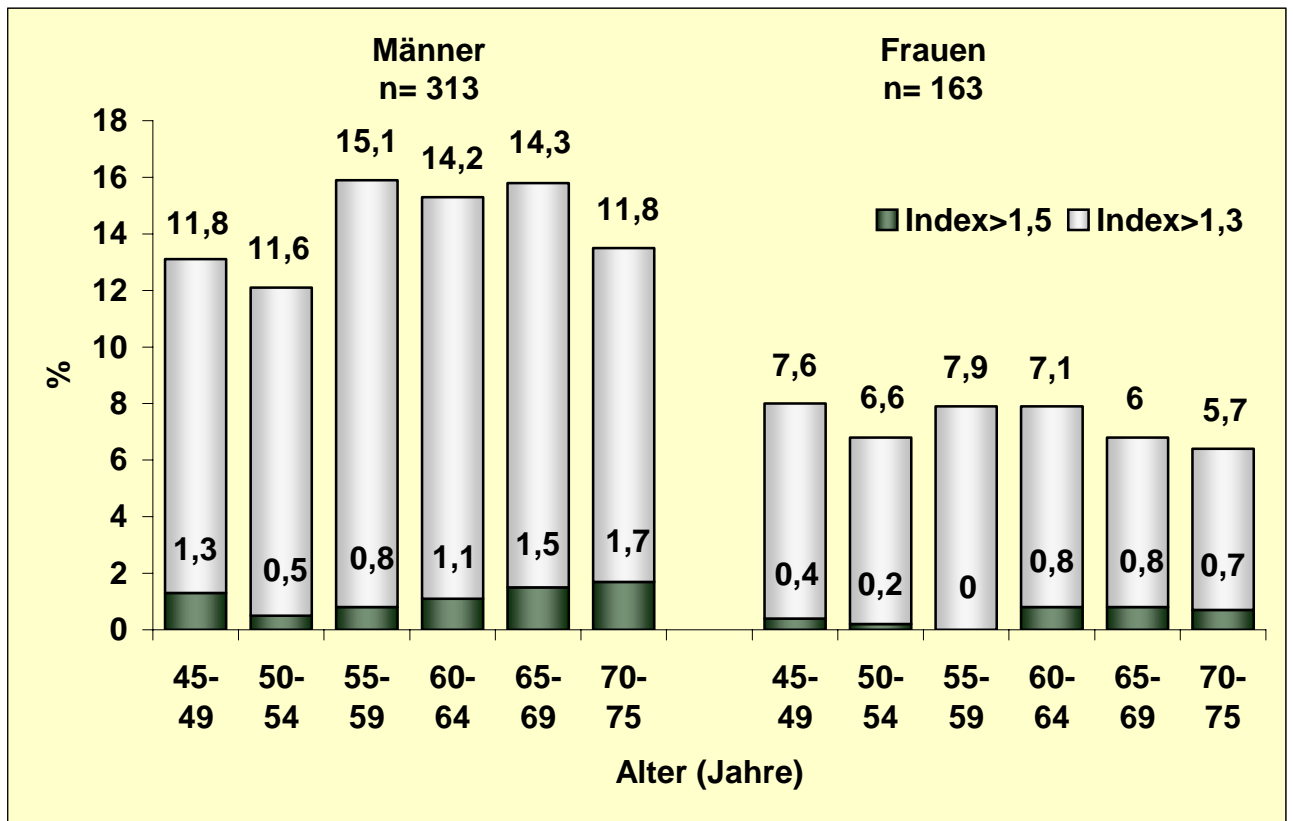


Abb. 9: Die Prävalenz der Mediasklerose Mönckeberg getrennt für einen Knöchel-Arm-Index >1,3 und >1,5.

5. Diskussion

Die Studie berichtet Prävalenzdaten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in den Ruhrgebietsstädten Bochum, Essen und Mülheim. Hochgerechnet auf ganz Deutschland ergibt sich daraus, dass mehr als 1,1 Mio. Männer und ca. 830.000 Frauen im Alter vom 45 bis 75 Jahre an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit leiden. Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit steigt dramatisch mit dem Alter und ist bei Männern häufiger.

Die vorgestellten Daten beschreiben erstmals die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in Deutschland auf der Grundlage einer bevölkerungsbasierenden Studie. Darüber hinaus wurde versucht, auch die Prävalenz der chronisch kritischen Ischämie und der Mediasklerose innerhalb derselben Population zu erfassen. In der untersuchten Alltagsgruppe von 45 bis 75 Jahren ist die chronisch kritische Ischämie demnach selten. Auf Deutschland hochgerechnet betrifft sie nach unserer Studie jedoch ca. 88.000 Menschen in der Altersgruppe von 45 bis 75 Jahre. Die Prävalenz der Mediasklerose Mönckeberg bleibt unbekannt, da eine exakte Definition der Grenzwerte zur Bestimmung der Mediasklerose Mönckeberg fehlt. Die in der Literatur angegebenen Grenzwerte erscheinen ungeeignet, Patienten mit einer Mediasklerose Mönckeberg zu definieren.

5.1 Messung des Knöchel-Arm-Index

So einfach wie die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index grundsätzlich ist, so unterschiedlich wurde sie in den verschiedenen Studien durchgeführt. Anerkannt zur Bestimmung des Index ist die Druckbestimmung in den Knöchelarterien und den Brachialarterien. Es ist jedoch nicht verbindlich festgelegt ob nur in einer, zwei oder sogar in allen drei Unterschenkelarterien (Arteria dorsalis pedis, Arteria tibialis posterior, Arteria fibularis) der Druck gemessen werden muss oder nicht. Wenn in zwei Knöchelarterien der Druck gemessen wird, sollte der höhere der beiden Werte verwendet werden. Bei Mehrfachmessungen in der gleichen Arterie ist jedoch nicht ver-

bindlich festgelegt, ob der höhere der beiden Werte oder der Mittelwert zur Berechnung des Knöchel-Arm-Index verwendet werden soll. Ähnliche Probleme ergeben sich für die Bestimmung des Systemdrucks. Auch hierfür ist nicht belegt, ob der Druck an beiden Brachialarterien gemessen werden müssen oder nicht. Wenn der Druck an beiden Armen gemessen wird, kann der höhere Wert als Systemdruck angenommen werden oder der Mitteldruck. Es ist auch jedoch nicht verbindlich festgelegt ob der Systemdruck mittels Dopplertechnik oder nach Riva- Rocchi gemessen werden soll.

Auf Grund der vielen kleinen Variationen bei der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index sind die vorhandenen Studien zur Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nur bedingt vergleichbar. So gibt es Studien, die den Knöchelarteriendruck nur in einer Knöchelarterie (Stoffers et al., 1996; Vogt 1993; Meijer et al., 1998; Murabito et al., 2003), oder den Brachialarteriendruck nur an einem Arm (Newmann et al., 1993; Resnik et al., 2004) bestimmt haben. Eine Studie führte die Druckmessung am Arm im Sitzen und die Druckmessung am Fuß im Liegen aus (Meijer et al., 1998). Andere Studien bestimmen zwar den Brachialarteriendruck am beiden Armen, benutzten aber entweder den Mittelwert beider Drucke zur Berechnung des Knöchel-Arm-Index (Newmann et al., 1993; McDermott et al., 2004), oder nahmen einfach den höheren der beiden Werte (Murabito et al., 2003; Collins et al., 2003). Selbst in den jüngsten Studien ist die Methode der Knöchel-Arm-Index Bestimmung nicht komplett einheitlich. (McDermott et al., 2004 ; Selvin et al., 2004 ; O`Hare et al., 2004).

Ein weiteres Problem, sind die Rahmenbedingungen zur Messung des Knöchel-Arm-Index. Er sollte nur unter stabilen Ruhebedingungen gemessen werden. Um eine „Steady State“ unter Ruhebedingungen zu erreichen, wird in alten angiologischen Lehrbüchern eine Ruhezeit von 15 bis 20 Minuten vor den Messungen empfohlen. In dieser Zeit soll der Patienten entspannt auf der Untersuchungsfläche liegen. Nur einzelne Studien geben die Ruhezeit vor der Messung mit etwa 5 Minuten an (Newmann et al., 1993, Vogt et al., 1993). Ist die Ruhezeit zu kurz und werden die Ruhebedingungen nicht erreicht, kann die Messung des systemischen Blutdrucks zu hoch ausfallen und die Messung der Knöchelarteriendrucke zu niedrig. Dies würde dazu führen, dass die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zu hoch bestimmt würde. Eine falsche Bestimmung der Prävalenz würde auch die Ergebnisse

von Therapiestudien, bei denen die Prognose von Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und ohne Erkrankung miteinander verglichen werden, verzerren.

5.2 Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die Diagnose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit kann aus der Anamnese abgeleitet werden, aus den geklagten Beschwerden sowie aus den Funktionsuntersuchungen. Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index ist nur eine aus der Fülle der funktionellen Methoden. Sie hat sich jedoch als allgemein brauchbare Methode in epidemiologischen Studien durchgesetzt. Mit der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index wird sowohl die symptomatische als auch die asymptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit erfasst. Untersuchungen, die die Sensitivität und Spezifität des Knöchel-Arm-Index im Vergleich mit angiographisch dokumentierter peripherer arterieller Verschlusskrankheit untersucht haben, zeigten, dass ein Knöchel-Arm-Index $< 0,9$ mit einer Sensitivität von 99 % und Spezifität von 95 % eine angiographisch relevante arterielle Verschlusskrankheit erkennt. Das heißt, wenn die Angiographie einen relevanten Befund zeigt, dann ist auch die Knöchel-Arm-Index Messung pathologisch. Patienten mit guten Kollateralkreisläufen oder mit nur segmentalen Unterschenkelarterienverschlüssen können bei der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index im Einzelfall aber normale Werte aufweisen.

Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index versagt ebenfalls bei Patienten, die eine effektive medizinische Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit hatten. Bei Patienten, die wegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eine Bypass-Operation oder eine interventionelle Behandlung erhielten, und dadurch ein wiedereröffnetes Gefäße haben, zeigen bei der Bestimmung der Knöchel-Arm-Druckmessung einen normalen Druck. Diese Patienten leiden zwar aktuell nicht unter einer Claudicatio, sind aber weiterhin an einer peripheren Arteriosklerose erkrankt. So lag das Fünf-Jahres Mortalität in einer kanadischen Studie an 15.842 Patienten, die zwischen 1991 und 1998 eine Bypassoperation erhielten, und 11.548 Patienten, die im gleichen Zeitraum interventionell behandelt wurden, bei 61,5 % bzw. 69 % (Al-Omran et al., 2003). Diese Daten passen zu den Angaben der Trans Atlantic Inter- Society Consensus Conference wonach etwa 30 % der Patienten mit

einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit innerhalb von 5 Jahren nach klinischer Manifestation der Erkrankung versterben (Ouriel et al., 2001; Dormandy et al., 1999)

Die intermittierende Claudicatio als diagnostisches Werkzeug zur Bestimmung der Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wurde bereits von Rose 1962 eingeführt (Rose GA., 1962). Dieses Verfahren ist auch als „Rose-Fragebogen“ bekannt geworden. Es wurde in den Jahren 1964-1985 in einigen Studien benutzt, dann jedoch wegen der geringen Sensitivität und Spezifität dieser Fragebogentechnik verlassen (Criqui MH et al., 1985). Die Ursache für diese geringe Sensitivität und Spezifität beruhen auf dem späten Beginn der klinischen Symptomatik bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlüssen und einer Vielzahl co-existierender Erkrankungen, die die Gehstrecke limitieren wie z.B. die Coxarthrose, die Gonarthrose, Adipositas oder Herzinsuffizienz (Newman et al., 2001). Auch in der vorliegenden Analyse wurden die subjektiven geklagten Beinbeschwerden nicht bei der Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit berücksichtigt.

5.2.1 Vergleich mit anderen Studien

Die Bestimmung der Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erfolgte in der vorgelegten Studie auf der Basis der Knöchel- und Brachialdruckmessung sowie der anamnestischen Daten. Da es keine vergleichbaren Studien gibt werden zunächst die Prävalenzdaten basierend auf der Knöchel-Arm-Index-Bestimmung in dieser Studie mit den in der Literatur angegebenen Daten verglichen.

Abb.10 zeigt, dass die von uns ermittelten Daten gut mit den Literaturdaten übereinstimmen. Einzelne Unterschiede lassen sich aus den unterschiedlichen Studiendesigns ableiten. Grundsätzlich wäre auch zu überlegen, ob manifest kranke Patienten unterrepräsentiert waren.

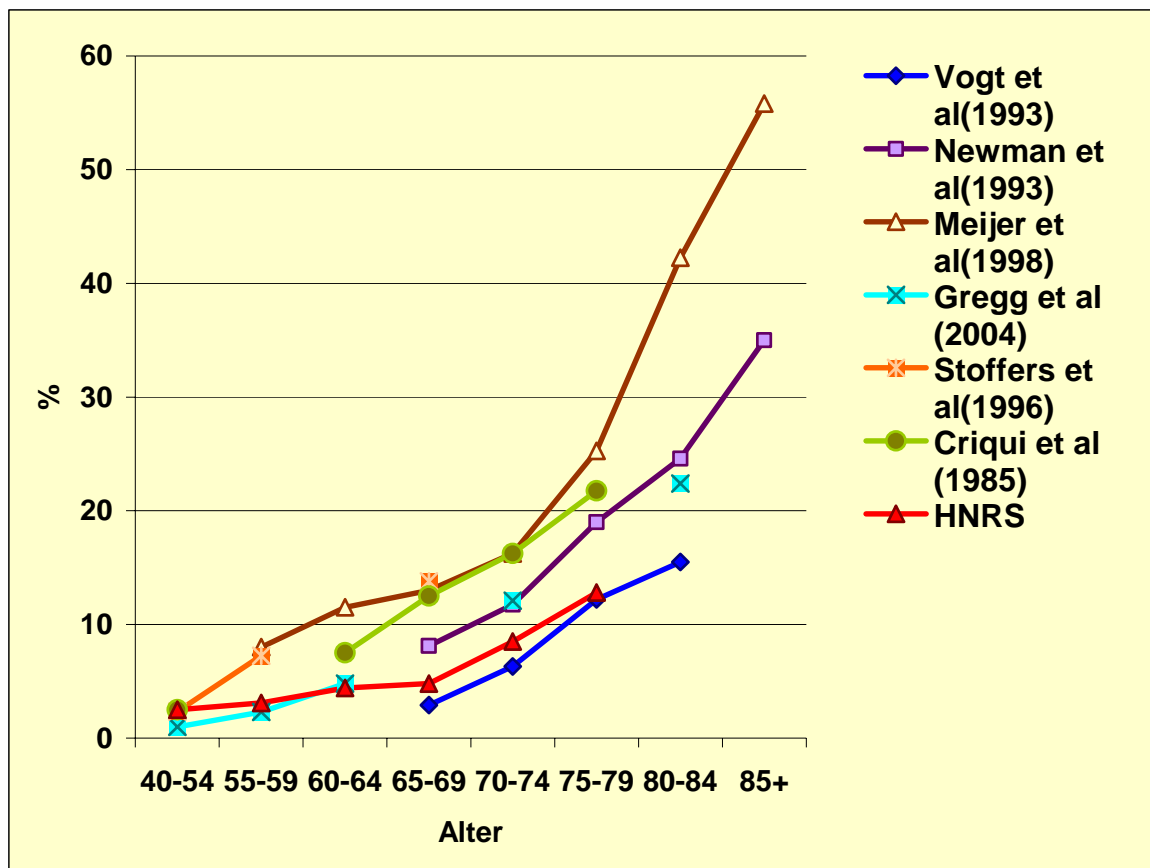


Abb. 10: Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Literatur

Eine der ersten Studien wurde Criqui et al. 1985 publiziert. Beschrieben werden die Daten zur Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit von 613 Männern und Frauen. Die Probanden waren Teilnehmer eines Lipid Research Programms in Kalifornien und gehörten der weißen oberen Mittelschicht an. Insofern war diese Studie nicht bevölkerungsbasiert angelegt. Zum Nachweis der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wurden segmentale Blutdruckmessungen, Flussgeschwindigkeitsmessungen und die reaktive Hyperämie eingesetzt. Trotz dieser Einschränkungen werden altersbezogene Prävalenzdaten berichtet, die mit den Daten späterer Studien gut vergleichbar sind.

Stoffers et al. publizierten 1996 die Ergebnisse einer holländischen Studie zur Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Sie untersuchten 3.171 Probanden, die als repräsentative für die Region um Limburg galten. Die berichtete Prävalenz in der einzelnen Altersgruppe war höher als in der HNRS. Dies lag jedoch vor allem an einem anderen Schwellenwert zum Nachweis der peripheren arteriellen

Verschlusskrankheit. Im Gegensatz zu allen anderen später durchgeführten Studien, legten sie einem Knöchel-Arm-Index von 0,95 bei zwei auf einander folgenden Messungen fest. Obwohl diese Studie als bevölkerungsbasiert anzusehen ist, sind ihre Ergebnisse nur begrenzt verwendbar.

Vogt et al. 1993 publizierten Daten der multizentrischen Pittsburgh Studie zur Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Frauen im Alter größer oder gleich 65 Jahren. Die berichtete Prävalenz von 1601 eingeschlossenen Probandinnen im Alter zwischen 65 und 69 Jahren war 2,9 % und stieg auf 15,5 % in der Altersgruppe über 80 Jahre. Allerdings wurde auch hierbei der Knöchel-Arm-Index aus dem Druck der Arteria tibialis posterior beidseits und dem rechtsseitigen Brachialdruck ermittelt. Alle Messungen wurden zweimal wiederholt. Die dabei eingehaltene Ruhezeit vor der Messung wurde mit etwa 5 Minuten angegeben. Die Prävalenz von 2,9 % liegt deutlich unter der von uns beschriebenen Prävalenz. Die Autoren der Pittsburgh Studie diskutieren die niedrige Prävalenz selber und führen an, dass ein Teil der Patienten ausgeschlossen worden war auf Grund der fehlenden zweifach Messung. Bei diesen Probandinnen handelte es sich überwiegend um Diabetikerinnen und kränkere Probandinnen. Dadurch ist eine niedrige Prävalenz eher zu erwarten.

Die von Meijer et al. 1998 publizierten Daten der Rotterdam Studie basieren auf einer Population von 7715 Menschen im Alter von 55 Jahren oder darüber. Die Prävalenzdaten der einzelnen Altersgruppen sind höher als in der HNRS. Wegen der räumlichen Beziehung der Niederlande zum Ruhrgebiet bietet sich eine Vergleich der Ergebnisse an. Da aber in der Rotterdam Studie der Brachialdruck im Sitzen und der Knöchelarteriendruck im Liegen gemessen wurde, ist gerade diese Studie nicht vergleichbar. Diese Art der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index wurde in keiner anderen Studie verwendet. Da die Zeit, die zur Einstellung der Ruhebedingung abgewartet wurde nicht angegeben ist, kann man vermuten, dass die Probanden nur kurzfristig hingelegt wurden, um die Knöchelarteriendrucke zu bestimmen. Dies führt zur Messung von falsch niedrigen Werten und damit zu einer Überschätzung der Prävalenz.

Die Cardiovascular Health Study von Newman et al. 1999 publiziert, untersuchte 5888 Probanden in einem Alter ≥ 65 Jahre. Zur Bestimmung des Knöchel-Arm-

Indexes wurde der Blutdruck nur am rechten Arm gemessen. Mit dieser Messung wird nicht automatisch der wahre Blutdruck erfasst. Bei simultaner Messung des rechten und linken Brachialarteriendrucks zeigte sich, dass ältere Menschen deutliche Unterschiede aufweisen können. In eine Studie an 357 Frauen und 171 Männern hatten 7 % der Probanden links einen systolischen Blutdruck der mehr als 10 mm Hg über dem rechtsseitigen Druck lag (Mendelson et al., 1998). Daher ist anzunehmen, dass bei einseitiger Messung mindestens bei 7 % der älteren Menschen systemische Blutdruck unterschätzt wird.

Eine der letzten Studien zur Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beruht auf den Daten des National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). Die NHANES-Studie ist eine Querschnittsstudie an 9.000 Personen in den Vereinigten Staaten. Bei 2174 Probanden wurden Knöchel Arm Indexes bestimmt. Allerdings wurde auch hierbei der Brachialarteriendruck nur am rechten Arm gemessen. Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Erwachsenen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren war 0,6 % bei den Männern und 1,1 % bei den Frauen und stieg auf 13,7 % bei den Männern und 15 % bei den Frauen im Alter über 70 Jahren.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei allen Unterschieden der einzelnen Studien die Prävalenzdaten der HNRS zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit basierend auf der Knöchel-Arm-Bestimmung gut zu den in der Literatur publizierten Daten passt. Sie ergänzen die Datenlage insbesondere in der jüngeren Altersgruppe.

Zusätzlich berichtet die HNRS über altersstrukturierte Behandlungsdaten. Wie die Abb. 8 zeigt, nimmt der Anteil der wegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit operativ oder interventionell behandelten Männer mit dem Alter zu und ist bei Männern grundsätzlich höher als bei Frauen. Diese Daten passen zur höheren Amputationsrate bei Männern (Al-Omran et al., 2003).

Insbesondere bei älteren Männern ist es wichtig, Patienten mit normalem Knöchel-Arm-Index aber anamnestischen Hinweisen für eine behandelte periphere Verschlusskrankheit zu berücksichtigen, weil sich dadurch in diese Gruppe die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit deutlich erhöht.

5.2.2 Geschlechtsspezifische Prävalenz

In älteren Übersichtartikeln zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wird immer berichtet, dass die Prävalenz bei Männern etwa doppelt so hoch ist wie bei Frauen. In der HNRS zeigte die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit basierend auf der Bestimmung des Knöchel-Brachial-Index bei den Frauen und Männern in den verschiedenen Altersgruppen abweichende Ergebnisse. In der jüngeren Altersgruppe lagen keine Unterschiede vor. In den Altersgruppen 60 – 64 und 70 - 75 Jahren war die Prävalenz bei den Männern höher und bei den 65 –69-jährigen in beiden Geschlechtern gleich hoch. Betrachtet man die Prävalenz basierend auf den Knöchel-Arm-Index-Messungen und den anamnestischen Daten, war sie bei den Männern in allen Altersgruppen höher als bei den Frauen. Der Unterschied wurde mit zunehmendem Alter größer.

Von Higgins et al. wurde 2003 eine Analyse der englischsprachigen Literatur zur Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit Studien, die zwischen 1966 und 2002 erschienen waren, publiziert. Die zu Grunde liegende Prävalenz der einzelnen Studien basierte überwiegend auf der Bestimmung des Knöchel-Brachial-Indexes. Die Auswertung dieser Studien ergab für Männer und Frauen eine gleich große Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Bei der Betrachtung der geschlechtsspezifischen Prävalenz der Arteriosklerose ist immer der Alterseffekt zu berücksichtigen. Jüngere Frauen haben in der Regel auch weniger Koronarkalk (Janowitz et al., 1993). Die Prävalenz des Koronarkalks gleicht sich mit dem sechsten Lebensjahrzehnt jedoch den Männern an. Im internationalen WHO-MONICA-Projekt, an dem 21 Länder beteiligt sind, wurden von 1985 bis 1995 die Herzinfarkt-, Morbiditäts- und Mortalitätsraten von Männern und Frauen untersucht. Wie im Bericht von Tunstall-Pedoe et al. (1999) ersichtlich, lagen für den Zeitraum von 10 Jahren in allen untersuchten Populationen die altersstandardisierten Erkrankungsrate der Männer etwa 3 bis 6,5mal höher als die Erkrankungsrate der Frauen (Tunstall-Pedoe et al., 1999).

5.3. Prävalenz der chronisch kritischen Ischämie

Die chronisch kritische Ischämie berücksichtigt Patienten, die sich im Stadium III und IV der Fontaine Klassifikation oder im Grad II und III, welche die Kategorie 4,5 und 6 der nordamerikanischen Einteilung umfasst befinden.

Die Definition der Patienten als chronisch und ischämisch schließt ein, dass die Patienten eine weitaus schlechtere Prognose bezüglich des Extremitätenerhalts und der Mortalität haben als die übrigen Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Das klinische Bild der chronisch kritischen Ischämie basiert auf der klinischen Untersuchung und auf der Bestimmung der Knöchel-Arteriendruckwerte. Bei der klinischen Untersuchung stehen Zeichen der Minderdurchblutung im Vordergrund wie trophische Störungen, feuchte oder trockene Nekrosen oder ein Ischämieschmerz. Insofern ist das Vorliegen der chronisch kritischen Ischämie nicht allein von der Druckmessung abzuleiten. Die in der Definition der chronisch kritischen Ischämie genannten Druckwerte sind Voraussetzungen, die erfüllt sein müssen, um bei entsprechenden klinischen Befunden von einer chronisch kritischen Ischämie zu sprechen (TASC, 2000). Insofern kann über die Bestimmung des absoluten Knöchelarteriendruckes kleiner als 70 mm Hg nur der Teil einer Population erfasst werden, bei denen einer chronisch kritischen Ischämie vorliegen könnte.

Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index spielt bei der Definition der chronisch kritischen Ischämie keine Rolle. Dies ist darin begründet, dass der absolute Druck besser mit der Möglichkeit der Wundheilung korreliert als der Knöchel-Arm-Index. Andererseits wird der absolute Knöchelarteriendruck natürlich von den Schwankungen des Systemdrucks beeinflusst. Daher erfordert die Messbedingung einen normalen Systemdruck. Patienten, die mit einem Systemdruck von z.B. 180 mm Hg und mehr zur Untersuchung kommen, werden falsch hohe Knöchelarteriendrucke haben.

Es läge nahe, auf der Datenbasis der HNR-Studie die Prävalenz der chronisch kritischen Ischämie in Deutschland zu schätzen. Jedoch sind die fünf von uns beobachteten Ereignisse aus epidemiologischer Sicht eine unzureichende Grundlage für eine solche Schätzung, so dass darauf verzichtet wurde.

5.4 Prävalenz der Mediasklerose

Die Mediasklerose führt zur Kalzifizierung der Media der Arterien. Sie ist ein histologischer Begriff und kann nicht aus der Knöchelarteriendruckmessung abgeleitet werden. Wenn die Mediasklerose ausgeprägt ist und eine vollständige Verkalkung der Gefäßwand vorliegt, ist das Gefäß nicht mehr komprimierbar. Eine unvollständige Mediasklerose kann theoretisch zu einer erschwerteren Komprimierbarkeit eines Gefäßes führen. Welches Ausmaß einer Mediaverkalkung jedoch überhaupt mit einer eingeschränkten Komprimierbarkeit einer Arterie bzw. einer fehlenden Komprimierbarkeit einhergeht, ist nicht bekannt. Dennoch hat es sich klinisch als brauchbar erwiesen, bei Patienten mit erhöhten Knöchelarteriendruck, die in Diskrepanz zum Systemdruck stehen, den Verdacht auf eine Mediasklerose zu äußern.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe anderer Gründe für falsch hohe Knöchelarteriendrucke und den daraus errechneten Knöchel-Arm-Indexes. Vergleichende Untersuchungen zur Hautdurchblutung und Knöchelarteriendruckmessung an 220 diabetischen und nicht diabetischen Patienten zeigten, dass diabetische Patienten grundsätzlich geringere komprimierbare Arterien haben und die Knöchelarteriendrucke bei Diabetikern in der Regel zu hoch gemessen werden. Auch periphere Ödeme, eine Lipodermatosklerose auf dem Boden einer chronisch-venösen Insuffizienz, oder eine ausgeprägte zirkuläre Arteriosklerose am Ort der Messung können zu falsch hohen Messungen der Knöchelarteriendrucke führen.

Es gibt also keinen allgemeingültigen Knöchel-Arm-Index, der eine Mediasklerose als Ursache einer nicht komprimierbaren Knöchelarterie beweist. In der Literatur wurden verschiedene Werte wie 1,3, 1,4 oder 1,5 benutzt, um Patienten mit einem Verdacht auf eine Mediasklerose zu identifizieren. In der meisten epidemiologischen Studien zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wurde Patienten mit einem erhöhten Knöchel-Arm-Index ausgeschlossen. Daher gibt es bisher keine bevölkerungsbasierten Prävalenzdaten zu erhöhten Knöchel-Arm-Indexes.

Der vielfach verwendete Grenzwert eines Knöchel-Arm-Indexes über 1,3 gibt keinen Aufschluss darüber, ob die Knöchelarterie komprimiert werden kann oder nicht. Er

weist lediglich auf eine erschwerte Komprimierbarkeit der Arterie oder des umgebenden Gewebes hin. In der Strong- Hart- Studie fand sich ein Knöchel-Arm-Index über 1,3 bei 15 % aller Probanden. Allerdings waren bei 90% aller Probanden mit einem Knöchel-Arm-Index über 1,3 die Knöchelarterien bei Kompressionsdrucken über 250 mm Hg schließlich doch komprimierbar (Resnik et al., 2004). In der HNRS- Studie lag der Knöchel-Arm-Index über 1,3 bei 13 % der Männer und 7 % der Frauen vor. Der hohe Anteil der Probanden mit einem Knöchel-Arm-Index über 1,3 in den Studien ist auffallend. Vermutlich werden mit diesem Wert Patienten mit verschiedenen pathologischen Befunden, die zu falsch hohen Knöchel-Arm-Indizes führen selektiert. Da es keinen Grund gibt anzunehmen, dass alle diese Probanden eine Mediasklerose haben sollen, erscheint dieser Wert zum Nachweis einer Mediasklerose ungeeignet. Die Pathologien, die zu den erhöhten Knöchelarteriendrücken im Einzelnen geführt hat, bleiben unklar. Da in unserer Studie die Verteilung der Probanden mit einem Knöchelarterien-Index über 1,3 keine Zunahme mit dem Alter zeigt, sondern im Gegenteil in allen Altersgruppe nahezu gleich war, können degenerative Gefäßveränderungen dieses Phänomen nur bedingt erklären.

Interessanterweise scheint die Prävalenz der Knöchelarteriendrucke über 1,3 auch unabhängig von einer Niereninsuffizienz zu sein. In der National Health and Nutrition Examination Survey hatten 3,4 % aller gesunden Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 60 ml pro Minute und 3,7 % aller nierenkranken Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml pro Minute einen Knöchelarterien-Index über 1,3. Im Vergleich dazu betrug die Rate der Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit 3,7 bzw. 24 % (O'Hare et al., 2004). Gerade für die Niereninsuffizienz ist eine Assoziation zur Mediasklerose beschrieben und man hätte erwartet, dass der Anteil der Patienten mit einer Mediasklerose genauso erhöht ist wie der Anteil der Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Betrachtet man einen Knöchelarterien-Index über 1,5, als Grenzwert, reduziert sich die Rate der Probanden mit fraglicher Mediasklerose in der HNR-Studie auf ein Zehntel. Daten aus anderen epidemiologischen Studien liegen nicht vor.

Akzeptiert man das Vorliegen einer Mediasklerose nur bei Probanden, deren Knöchelarterien bei einem Druck in der Manschette von über 260 nicht komprimierbar

sind, so ergibt sich eine Prävalenz von nur 0,6 %. Eine solch niedrige Rate von 0,6 % aller Patienten mit Verdacht auf Mediasklerose wurde bei Verwendung eines Grenzwertes von 1,5 auch in anderen Studien beschrieben: in der Cardiovascular Health Study mit 5084 Patient (Newman et al., 1993) und in der Rotterdam Studie an 7715 (Meijer et al., 1998). In der National Health and Nutrition Examination Studie wurden nur 6 Patienten (0,2 %) detektiert, die einen Knöchelarterien-Index über 1,5 hatten. Nur die Strong-Heart- Studie fällt mit einer viel höheren Prävalenz von 6 % aus dem Rahmen.

Unabhängig von den Problemen der genauen Determination der Patienten mit einer Mediasklerose scheint ein erhöhter Knöchel-Arm-Index eine prognostische Aussagekraft zu haben, die dem des reduzierten Knöchel-Arm-Index gleicht. Ein Knöchel-Arm-Index über 1,4 geht ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einher. In der Strong-Heart Studie wurden 4393 amerikanische Indianer eingeschlossen und über $8,3 \pm 2,2$ Jahre nachuntersucht. Berücksichtigt man alle Todesursachen zeigte sich eine erhöhte altersadjustierte Mortalität bei Probanden mit einem Knöchel- Arm- Index über 1,4 (Odds Ratio 2,76 (95%-Konfidenzintervall 2,34-3,25)).

5.5 Limitation der Studie

Die HNRS ist eine bevölkerungsbasierte Studie. Dennoch wurden nicht alle Probanden eingeschlossen. Einzelne kranke Probanden konnten das Studienzentrum nicht aufsuchen und wurden auch nicht zu Hause aufgesucht. Weil ältere und multimorbide Menschen eine höhere Prävalenz der peripheren arteriellen Perfusionsstörungen haben können, ist die tatsächliche Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der gesamten Population in Ruhrgebiet vermutlich höher. Auch wurden einige Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit, die nicht an der Studie teilnehmen wollten, nicht eingeschlossen.

Zusätzlich war die gesamte Responstrate der Studie im Vergleich zu anderen bevölkerungsbasierten Studien in Deutschland relativ niedrig. Diese muss aber keine Selektion zur Folge haben. Stang et al., zeigten jedoch, dass Studien mit niedriger Responstrate sogar einen geringeren Selektionseinfluss zeigen können, als Studien mit höherer Responstrate (Stang et al., 2004). Sicher ist dieser Einfluss jedoch nur zu beurteilen, wenn man auch Daten über die Probanden hat, die der Studie ferngeblieben sind (Stang et al., 2003).

Außerdem muss man erwähnen, dass die Diagnose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nicht durch eine Bildgebung (Angiographie, MR-Angiographie, Ultraschall) oder Funktionsuntersuchungen (Laufbandergometrie) verifiziert wurde. Insofern ist eine Missklassifikation mit falsch-positiven und falsch-negativen Beurteilungen nicht auszuschließen. Die Messung des Knöchel-Arm-Index ist zwar eine anerkannte und in epidemiologischen Studien verbreitete Methode, erfasst aber Menschen mit bereits in Ruhe reduzierter peripherer Perfusion. Die Knöchel-Arm-Index Bestimmung zeigt eine 95 % Übereinstimmung mit angiographischen Befunden, hat jedoch einer Fehlerbreite von $\pm 15-20$ % (Stoffers et al., 1996). Es ist zu erwarten, dass durch zusätzliche bildgebende Untersuchungen oder Belastungstests weitere Probanden mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erfasst worden wären.

6. Zusammenfassung

Periphere arterielle Verschlusskrankheit ist der Terminus für das klinische Beschwerdebild, welches durch Stenosen und/oder Verschlüsse in den Becken-Beinarterien beginnend in der infrarenalen Bauchaorta, verursacht wird. Die Epidemiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wurde in den letzten zwanzig Jahren in zahlreichen Studien untersucht, dennoch fehlen bisher bevölkerungsbasierte Daten aus Deutschland. In der vorliegenden Arbeit wird die Prävalenz der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen auf der Basis der Heinz Nixdorf RECALL-Studie dargestellt. Dabei werden neben der peripheren arteriellen Durchblutungsstörung gesondert die Prävalenz der chronisch kritischen Ischämie und die Mediasklerose Mönckeberg analysiert.

Berücksichtigt man nur den Knöchel-Arm-Index betrug die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit für die Männer 6,4% und für die Frauen 5,1%. Nimmt man die anamnestischen Daten hinzu stieg die Prävalenz bei den Männern auf 8,2% und bei den Frauen auf 5,5%. Eine chronisch kritische Ischämie fand sich nur bei 5 Probanden. Die Prävalenzdaten für die Mediasklerose Mönckeberg hingen von den festgelegten Cut-Off Werten des Knöchel-Arm-Indexes ab. Bei einem Knöchel-Arm-Index $>1,3$ wäre diese bei 13,3 % aller Männer und 6,9 % aller Frauen vorhanden. Akzeptiert man einen Knöchel-Arm-Index $>1,5$ als Indikator für eine Mediasklerose Mönckeberg, wäre diese nur bei etwa 1,1 % aller Männer bzw. 0,5 % aller Frauen vorhanden.

Rechnet man die dargestellten Daten auf ganz Deutschland hoch, ergibt sich daraus, dass mehr als 1,1 Mio. Männer und ca. 830.000 Frauen im Alter vom 45 bis 75 Jahre an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit leiden. Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit steigt dramatisch mit dem Alter und ist bei Männern häufiger.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei allen Unterschieden einzelner Studien die Prävalenzdaten der HNR-Studie zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit basierend auf der Knöchel-Arm-Bestimmung gut zu den in der Literatur publizierten Daten passt. Sie ergänzen die Datenlage insbesondere in der jüngeren Altersgruppe.

7. Literaturverzeichnis

1. Al-Omran, M., Tu, J.V., Johnston, K.W., Mamdani, M.M., Kucey, D.S. (2003): Outcome of revascularization procedures for peripheral arterial occlusive disease in Ontario between 1991 and 1998: a population-based study. *J. Vasc Surg.* 38(2), 279-288.
2. Bacha, J., Aboud, E., Cuorreges, J.P. (1997): Prevalence and aspects of arteriopathies in non-insulin-dependent diabetes mellitus with severe hypertension. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 90(8), 1065-1069.
3. Beckmann, J.A., Creager, M.A., Libby, P. (2002): Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA.* 15; 287(19), 2570-2581.
4. Binaghi, F., Fronteddu, P.F., Cannas, F., Caredda, E., Uras, A., Garau, P., Pitzus. (1994): Prevalence of peripheral arterial occlusive disease and associated risk factors in a sample of southern Sardinian population. *Int. Angiol.* 13, 233-245.
5. Bowlin, S.J., Medaille, J.H., Flocke, S.A., Zyzanski, J., Golgbourt, U.(1994): Epidemiology of intermittent claudication in Middle-aged men. *Am. J.Epidemiol.* 140, 418-430.
6. Brevetti, G., Silvestro, A., Di Giacomo, S., Bucur, R., Di Donato, A., Schiano, V., Scopacasa, F. (2003): Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J. Vasc. Surg.* 38(2), 374-379.
7. Carmelli, D., Fabsitz, R.R., Swan, G.E., Reed, T., Miller, B., Wolf, P.A. (2000): Contribution of genetic and enviromental influences to ankle brachial blood pressure index in the NHLBI Twin Study. National Heart, Lung and Blood Institute. *Am. J. Epidemiol.* 1: 151(5), 452-458.
8. Carter, S.A. (1985): The role of pressure measurements in vascular disease. In: Bernstein EF, ed. *Non-Invasive Diagnostic Techniques in Vascular Disease*. Mosby St. Louis. S. 513-544.

9. Catalano, M. (1993): Epidemiology of critical limb ischaemia: North Italian data. *Eur. J. Med.* 2, 11-14.
10. Cheng, S.W.K., Ting, A.C.W., Wong, J. (1997): Lipoprotein (a): and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur. J. Endovasc. Surg.* 14, 17-23.
11. Collins, T.C., Petersen, N.J., Suarez-Almazor, M., Ashton, C.M. (2003): The Prevalence of Peripheral Arterial Disease in a Racially Diverse Population. *Arch. Intern. Med.* 163(12), 1469-1474.
12. Coni, N., Tennison, B., Troup, M. (1992): Prevalence of lower extremity arterial disease among elderly people in the community. *Br. J. Gen. Pract.* 42, 149-152.
13. Criqui, M.H., Fronek, A., Barrett-Connor, E., Klauber, M.R., Gabriel, S., Goodman, D. (1985): The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 71(3), 510-515.
14. Criqui, M.H., Fronek, A., Klauber, M.R., Barrett-Connor, E., Gabriel, S. (1985): The sensitivity, specificity and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from non-invasive testing in a defined population. *Circulation* 71(3), 516-522.
15. Criqui, M.H. (2001): Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vasc. Med.* 6(3), 3-7.
16. De Backer, G., Kornitzer, M., Sobolski, J., Denolin, H. (1979): Intermittent claudication- epidemiology and natural history. *Acta Cardiologica T.* XXXIV(3), 115-124.
17. De Soto-Hartgrink, M.K. (1968): Epidemiologie van ischaemische hartaandoeningen. Thesis.
18. Doherty, T.M., Detrano, R.C. (1994): Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif. Tissue Int.* 54, 224-30.
19. Dormandy, J., Heeck, L., Vig, S. (1999): The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin. Vasc. Surg.* 12(2), 123-137.

20. Dormandy, J., Heek, L., Vig, S. (1999): Predicting which patients will develop chronic critical leg ischemia. *Semin. Vasc. Surg.* 12(2), 138-141.
21. Dormandy, J., Heeck, L., Vig, S. (1999): Major amputations: clinical patterns and predictors. *Semin Vasc Surg.* 12(2): 154-61
22. Eickhoff, J.H., Hansen, H.J., Lorentzen, J.E. (1980): The effect of arterial reconstruction on lower limb amputation rate. *Acta Chir. Scand.* 502, 181-187.
23. Erb, W. (1911): Klinische Beiträge zur Pathologie des intermittierenden Hinkens. *Munch. Med. Wochenschr.* 2, 2487.
24. Fowkes, F.G.R., Housley, E., Cawood, E.H.H., Macintyre, C.C.A., Ruckley, C.V., Prescott, R.J. (1991): Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic PAD in the general population. *Int. J. Epidemiol.* 20, 384-392.
25. Fowkes, F.G.R., Housley, E., Riemersma, R.A., Macintyre, C.C.A., Cawood, E.H.H., Prescott, R.J., Ruckley, C.V. (1992): Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J. Epidemiol.* 135(4), 331-340.
26. Goldbourt, U., Medalie, J.H. (1975): Characteristics of smokers and ex-smokers among 10,000 adult males in Israel. Distribution of selected sociodemographic and behavioral variables and the prevalence of disease. *Isr.J.Med. Sci.* 11(11),1079-1101.
27. Gregg, E.W., Sorlie, P., Paulose-Ram, R., Gu, Q., Eberhardt, M.S., Wolz, M., Burt, V., Curtin, L., Engelgau, M., Geiss, L. (2004): Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 27(7), 1591-1597.
28. Guthmundsson, K., Hartharson, P., Sigvaldason, H., Sigfusson, N. (1997): Relationship between education and risk factors for coronary artery disease. *Nord Med.* 112(5), 169-175.
29. Haberl, R., Knez, A., Becker, C., Maaß, A., Brüning, R., Reiser, M., Steinbeck, G. (1998): Stellenwert der Kalkbestimmung mit Elektronenstrahltomographie bei koronarer Herzkrankheit. *Radiologe* 38(12), 999-1005.

30. Hale, E.H., Marks, R.G., May, F.E., Moore, M.T., Stewart, R.B. (1988): Epidemiology of intermittent claudication: evaluation of risk factors. *Age Ageing*. 17, 57-60.
31. Hansgen, K., Podhaisky, H., Sternitzky, R. (1981): Factors having an effect on Doppler-sonographic blood pressure determinations and their clinical significance. *Z. Ges. Inn. Med.* 36, 720–724.
32. Hiatt, W.R., Marshall, J.A., Baxter, J., Sandoval, R., Hildebrandt, W., Kahn, L.R., Hamman, R.F. (1990): Diagnostic methods for peripheral arterial disease in the San Luis Valley Diabetes Study. *J. Clin. Epidemiol.* 43(6), 597-606.
33. Higgins, J.P., Higgins, J.A. (2003): Epidemiologie of peripheral arterial disease in women. *J. Epidemiol.* 13(1), 1-14.
34. Hirsch, D., Azoury, R., Sarig, S. (1993): Colonalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions. *Calcif. Tissue Int.* 52, 94–98.
35. Hirschl, M., Francesconi, M., Hirschl, M.M. (1991): Moenkeberg media sclerosis: clinical aspects in diabetic patients. *Vasa* 20, 216-221.
36. Hughson, W.G., Mann, J.I., Garrod, A. (1978): Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br. Med. J.* 1, 1379-1381.
37. Jamieson, C. (1982): The definition of critical ischemia of a limb. *Br. J. Surg.* 69 (Suppl), S.1.
38. Janka, H.U., Standl, E., Albert, E.D., Scholz, S., Mehnert, H. (1980): Mediasklerose bei Diabetikern – eine Sonderform der Makroangiopathie. *Vasa* 9, 281–284.
39. Janka, H.U., Standl, E., Mehnert, H. (1980): Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relation to cardiovascular risk factors: screening with the doppler ultrasonic technique. *Diabet. Care* 3, 207–213.
40. Jonason, T., Bergstrom, R. (1987): Cessation of smoking in patients with intermittent claudication: Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med. Scand.* 221(3), 253-260.

41. Jonason, T., Ringqvist, I. (1985): Diabetes mellitus and intermittent claudication. Relation between peripheral vascular complications and location of the occlusiv atherosclerosis in the legs. *Acta Med. Scand.* 218(2), 217-221.
42. Janowitz, W.R., Agatston, A.S., Kaplan, G., Viamonte, M.J. (1993): Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J. Cardiol.* 72(3), 247-254.
43. Kannel, W.B., Mcgee, D. (1985): Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J. Am Geriatr. Soc.* 33(1), 13-18.
44. Kannel, W.B., D'Agostino, R.B., Belanger, A.J. (1987): Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 113(4), 1006-1010.
45. Lachman, A., Spray, T.L., Kerwin, D.M. (1977): Medial calcinosis of Mönckeberg. A review of the problem and description of a patient with involvement of peripheral, visceral and coronary arteries. *Am J. Med.* 63, 615–622.
46. Latza, U., Stang, A., Bergmann, M., Kroke, A., Sauer, S., Holle, R., Kamtsiuris, P., Terschuren, C., Hoffmann, W. (2004): The problem of response in epidemiological studies in Germany (Part I). *Gesundheitswesen* 66, 326-336.
47. Lanzer, P. (1998): Media calcinosis from the viewpoint of the cardiologist. *Z. Kardiol.* 87, 928–938.
48. Lehto, S., Niskanen, L., Suhonen, M., Ronnema, T., Saikku, P., Laakso, M. (2002): Association between Chlamydia pneumoniae antibodies and initial calcification in femoral arteries of nondiabetic patients. *Arch. Intern. Med.* 11; 162(5), 594-599.
49. Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., Laakso, M. (1996): Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 19(6), 607-612.
50. Leinonen, M., Saikku, P. (2002): Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *Lancet Infect. Dis.* 2(1), 11-17.

51. Levy, P.J. (2002): Premature lower extremity atherosclerosis: clinical aspects. *Am J. Med. Sci.* 323(1), 11-16.
52. Liedberg, E., Persson, B.M. (1983): Age, diabetes and smoking in lower limb amputation for arterial occlusive disease. *Acta Orthop. Scand.* 54, 383-388.
53. Lundin, M., Wiksten, J.P., Perakyla, T., Lindfors, O., Savolainen, H., Skytta, J., Lepantalo, M. (1999): Diastal pulse palpation: is it reliable? *World J. Surg.* 23(3), 252-255.
54. Mats, Ö., Hedblad, B., Gudrun, J., Isacson, S., Lindell, S.E., Janzon, L. (1993): Low ankle-brachial pressure index in 68-year-old men: Prevalence, risk factors and prognosis. *Eur. J. Vasc. Surg.* 7, 500-506.
55. McDermott, M.M., Liu, K., Greenland, P., Guralnik, J.M., Criqui, M.H., Chan, C., Pearce, W.H., Schneider, J.R., Ferrucci, L., Celic, L., Taylor, L.M., Vonesh, E., Martin, G.J., Clark, E. (2004): Functional Decline in Peripheral Arterial Disease. *JAMA* 292(4), 453-461.
56. Meijer, W.T., Hoes, A.W., Rutgers, D., Bots, M.L., Hofman, A., Grobbee, D.E. (1998): Peripheral Arterial Disease in the Elderly. The Rotterdam Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 18(2), 185-192.
57. Mendelson, G., Aronow, W.S., Ahn, C. (1998): Prevalence of coronary artery disease, atherothrombotic brain infarction, and peripheral arterial disease: associated risk factors in older hispanics in an academic hospital-based geriatrics practice. *J. Am Geriatr. Soc.* 46, 481-483.
58. Missouris, C.G., Buckenham, T., Cappuccio, F.P., MacGregor, G.A. (1994): Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease *Am J. Med.* 96(1), 10-14.
59. Mönckeberg, J.G. (1903): Über die reine Verkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virch. Arch.* 169, 141–167.
60. Mönckeberg, J.G. (1913): Mediaverkalkung und Atherosklerose. *Virch. Arch.* 216, 408–416.

61. Murabito, J.M., Evans, J.C., Larson, M.G., Nieto, K., Levy, D., Wilson, P.W.F. (2003): The Ankle-Brachial Index in the Elderly and Risk of Stroke, Coronary Disease, and Death. The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 163(16), 1939-1942.
62. Murabito, J.M., Ralph, B., D'Agustino, R.B., Silbershatz, H., Wilson, P.W.F. (1997): Intermittent Claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 96(1), 44-49.
63. Newman, A.B., Siscovick, D.S., Manolio, T.A., Polak, J., Fried, L.P., Borhani, N.O., Wolfson, S.K. (1993): Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 88(3), 837-845.
64. Newman, A.B., Sutton-Tyrrell, K., Rutan, G.H., Locher, J., Kuller, L.H. (1991): Lower extremity arterial disease in Elderly subjects with systolic hypertension. *J. Clin. Epidemiol.* 44(1), 15-20.
65. Newman, A.B., Naydeck, B.L., Sutton-Tyrrell, K., Polak, J.F., Kuller, L.H. (2001): Cardiovascular Health Study Research Group. The role of comorbidity in the assessment of intermittent claudication in older adults. *J. Clin. Epidemiol.* 54(3), 294-300.
66. O'Hare, A.M., Glidden, D.V., Fox, C.S., Hsu, C. (2004): High Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Persons with Renal Insufficiency. *Circulation* 109, 320-323.
67. Olson, J.C., Erbey, J.R., Forrest, K.Y., Williams, K., Becker, D.J., Orchard, T. (2002): Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predicts lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism* 51(2), 248-254.
68. Ouriel, K. (2001): Peripheral arterial disease. *Lancet* 358, 1257-1264.
69. Pedrinelli, R., Dell'Omo, G., Barchielli, A., Berchiolli, R., Melillo, E., Mari, M., Balbarini, A., Ferrari, M. (1999): Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia. *J. Intern. Med.* 245(1), 75-81.
70. Powell, J.T., Edwards, R.J., Worrell, P.C., Franks, P.J., Greenhalgh, R.M., Poulter, N.R. (1997): Risk factors associated with the development of peripheral disease in smokers: a case control study. *Atherosclerosis* 129, 41-48.

71. Ray, S.A., Rowley, M.R., Loh, A., Talbot, S.A., Bevan, D.H., Taylor, R.S. (1994): Hypercoagulable states in patients with leg ischaemia. *Br. J. Surg.* 81(6), 881-814.
72. Reichel, G. (1987): Autonomic symptoms in diabetic polyneuropathies. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 55:107–129.
73. Resnick, H.E., Lindsay, R.S., McDermott, M.M., Devereux, R.B., Jones, K.L., Fabsitz, R.R., Howard, B.V. (2004): Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. The Strong Heart Study. *Circulation* 109, 733-739.
74. Reunanen, A., Takkunen, H., Aromaa, A. (1982): Prevalence of Intermittent Claudication and Its Effect on Mortality. *Acta Med. Scand.* 211, 249-256.
75. Richard, J.L., Ducimetriere, P., Elgrishi, I., Gelin, J. (1972): Depistage par questionnaire de l'insuffisance coronarienne et de la claudication intermittente. *Res. Epid. Med. Soc., Sante Publ* 20 , S. 35.
76. Rose, G., McCartney, P., Reid, D.D. (1977): Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *Br. J. Prev. Med.* 31, 42-48.
77. Society for Vascular Surgery/ North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery, Suggested standards for reports dealing with extremity ischemia. Prepared by the Ad Hoc Committee on Reporting Standards. (1986): *J Vasc Surg* 4, 80-94.
78. Schmermund, A., Möhlenkamp, S., Stang, A., Grönemeyer, D., Seibel, R., Hirche, H., Mann, K., Siffert, W., Lauterbach, K., Siegrist, J., Jöckel, K.H., Erbel, R., for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. (2002): Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: Rationale and design of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Am Heart. J.* 144, 212-218.
79. Schroll, M., Munck, O. (1981): Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *J. Chron. Dis.* 34, 261-269.

80. Selvin, E., Erlinger, T.R. (2004): Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States. *Circulation* 110, 738-743.
81. Shanahan, C.M., Cary, N.R.B., Weisberg, P.L. (1997): Medial localization of calcification-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis. *Circulation Suppl I*, S. 666.
82. Silbert, S., Lippmann, H.I. (1953): Mönckeberg's arteriosclerosis. *JAMA* 4, 1176–1179.
83. Smith, G.D., Shipley, M.J., Rose, G. (1990): Intermittent Claudication, Heart Disease Risk Factors, and Mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 82(6), 1925-1931.
84. Smith, I., Franks, P.J., Greenhalgh, R.M., Poulter, N.R., Powell, J.T. (1996): The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and onset of critical ischaemia. *Eur. J. Endovasc. Surg.* 11, 402-408.
85. Stang, A., Ahrens, W., Jöckel, K.H. (1999): Control response proportions in population-based case-control studies in Germany. *Epidemiology* 10, 181-183.
86. Stang, A., Jöckel, K.H. (2004): Low response rate studies may be less biased than high response rate studies. *Am J. Epidemiology* 159, 204-210.
87. Stang, A. (2003): Nonresponse research – an underdeveloped field in epidemiology (editorial). *Eur. J. Epidemiol.* 18, 929-931.
88. Stoffers, H.E.J.H., Rinkens, P.E.L.M., Kester, A.D.M., Kaiser, V., Knottnerus, J.A. (1996): The Prevalence of Asymptomatic and Unrecognized Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Int. J. Epidemiol.* 25(2), 282-290.
89. Sucker, C., Lanzer, P. (1999): Mediasklerose Mönckeberg. *Dtsch Med Wochenschr* 124, 497–500.
90. The TASC Study Group. (2000): *J.Vasc.Surgery* 31(1), 198-199.

91. The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. (1995): Critical limb ischaemia: management and outcome. Report of a national survey. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 10, 108-113.
92. Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Mahonen, M., Tolonen, H., Ruokokoski, E., Amouyel, P. (1999): Contribution of trends in survival and coronary-event-rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Populations. *The Lancet* 353, 1547-1557.
93. Vogt, M.T., Cauley, J.A., Kuller, L.H., Hulley, S.B. (1993): Prevalence and Correlates of Lower Extremity Arterial Disease in Elderly Women. *Am J. Epidemiol.* 137(5), 559-568.
94. Widmann, M.D., Sumpio, B.E. (1993): Lipoprotein (a) a risk factor for peripheral vascular disease. *Ann Vasc. Surg.* 7(5), 446-451.
95. Widmer, L.K., Da Silva, A. (1999): Historical perspectives and the Basle study. In Fowkes FGR, ed. *Epidemiology of peripheral vascular disease*. London: Springer-Verl.; S. 69-83.
96. Widmer, L.K., Greensher, A., Kannel, W.B. (1964): Occlusion of peripheral arteries - a study of 6400 working subjects. *Circulation* 30, 836-842.
97. Witheman, M.C., Deary, I.J., Fowkes, F.G. (2000): Personality and social predictors of atherosclerotic progression: Edinburgh Artery Study. *Psychosom Med* 62(5), 703-714.
98. Wolfe, J.H.N. (1988): The definition of Critical ischaemia: is this concept of value? In: Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaidis AN, eds. *Limb salvage and amputation for vascular diseases*. London: Saunders S. 3-10.
99. Wolfe, J.H., Wyatt, M.G. (1997): Critical and subcritical ischaemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 13, 578-582.
100. Yao, I.S.T. (1993): Pressure measurement in the extremity. In: Bernstein EF, ed. *Vascular Diagnosis*. 4th ed. St Louis: Mosby, S. 169-175.

8. Appendix I

Autor	N° /Alter	Definition ABI	Cut-off	Ergebnis	Mediasklerose
Schroll M et.al., Dänemark (1981)	306 Frauen 360 Männer Alter 60 Jahre	Liegend RR am rechten Arm An jeder Extremität zwei Messungen	<0,9	14%	Keine Angabe
Hiatt et al., The San Luis Valley Diabetes Study, USA (1990)	607 kontrolle 343 diabetiker Alter: 44-68 Jahre	Liegend RR an beiden Armen; an jeder Extremität zwei Messungen ABI: Höchster Knöchelarteriendruck durch höchster Armdruck	<0,94	11,9%	Keine Angabe
Newman et al., The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) USA (1991)	187 Alter 60-89 Jahre RR systolisch >160 mm Hg	Liegend RR am rechten Arm Nur über A. tib. post. ABI: Knöchelarteriendruck durch Armdruck	<0,9	26,7%	Keine Angabe
Fowkes et al., Edinburgh Artery Study Niederlande (1992)	1592 Alter 55-74 Jahre	Keine Angabe	<0,9	27,2%	Keine Angabe
De Becker et al., England (1979)	1003 Alter 40-59 Jahre	Keine Angabe	<0,9	4%	Keine Angabe
Smith et al ., The Whitehall Study England (1990)	18388 Alter 40-64 Jahre	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
Reunanen et al., Finland (1982)	5738 Männer 5224 Frauen Alter 30-59 Jahre	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
Hughson et al.,	1716 Männer, Alter 45-69	Liegend RR an beiden Armen; an jeder	<0,75	Keine Angabe	Keine Angabe

The Community Health Project, England (1978)	Jahre. 1535 Frauen, Alter 50-69 Jahre	Extremität Messungen ABI: Knöchelarteriendruck durch höchster Armdruck			
Resnik H et al., The Strong Heart Study USA (2004)	4393 Alter 45-74 Jahre	Liegend RR am rechten Arm; nur über A.tib. post. ABI: Knöchelarteriendruck durch Armdruck	<0,9	4,9%	>1,4 9,2%
Murabito et al., The Framingham Study USA (2003)	251 Männer 423 Frauen Alter 74-95 Jahre	Liegend RR an beiden Armen; nur über A. tib. post., nur ableitbar über A.dors. ped.	<0,9	20%	Keine Angabe
Collins et al., USA (2003)	403 Alter 50 Jahre und älter 27,8%-weiss 51,8%-afrikanern 20,4%-spaniern	Liegend RR an beiden Armen; an jeder Extremität zwei Messungen und der Maxwert wurde für ABI benutzt ABI: Höchster Knöchelarteriendruck durch höchster Armdruck	<0,9	Frauen: 9,1%-weiss 21,9%-afrikanern 14,1%-spaniern Männer: 16,1%-weiss 24,1%-afrikanern 13,3%-spaniern	Keine Angabe
Stoffers et al., The Limburg PAOD Study Niederlande (1996)	26.620 Alter: 40-75 Jahre (Mittleres Alter 56,5 Jahre)	Liegend RR an beiden Armen; nur über A. tib. post., nur wenn nicht ableitbar über A. dors. ped. ABI: Knöchelarteriendruck durch höchster Armdruck	<0,95	Frauen 6,5% Männer 7,2%	Keine Angabe
Criqui et al., USA (1985)	624 Alter: 38-82Jahren. (Mittleres Alter 66,0 Jahre)	Keine Angabe	≤0,8	11,7%	Keine Angabe
Newman et al.,	5084	Liegend RR am rechten Arm;	<0,9	12,4%	0,6% mit ABI>1,5

The Cardiovascular Health Study USA (1993)	Alter: ≥ 65 Jahre	An jeder Extremität zwei Messungen und der Mittelwert wurde für ABI benutzt ABI: Knöchelarteriendruck durch Armdruck			wurde ausgeschlossen
Newman et al. , The Cardiovascular Health Study USA (1999)	5714 Alter: ≥ 65 Jahre	Liegend RR am rechten Arm; An jeder Extremität zwei Messungen und der Mittelwert wurde für ABI benutzt ABI: Knöchelarteriendruck durch Armdruck	<0,9	13,4%	0,5% mit ABI>1,5 wurde ausgeschlossen
Vogt et al USA (1993)	1601 Frauen Alter: 65-93 Jahre (Mittleres Alter 71,0 Jahre)	Liegend RR am rechten Arm nur über A.tib. post., (war in ca. 10% nicht messbar), jeweils zwei Messungen, davon Mittelwert verwendet ABI: Knöchelarteriendruck durch Armdruck	<0,9	2,9% bis 15,5%	6 Person (0,4%) mit ABI>1,5 wurde ausgeschlossen
Meijer et al The Rotterdam Study Niederlande (1998)	7715 Alter: ≥ 55 Jahre	Sitzen RR am rechten Arm, nur über A.tib. post., (war in n =1533 nicht durchgeführt worden) jeweils zwei Messungen, davon Mittelwert verwendet ABI: Knöchelarteriendruck durch Armdruck	<0,9	Frauen: 20,5% Männer: 16,9%	0,6% mit ABI>1,5 wurden ausgeschlossen
Gregg et al The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) USA (2004)	2.873 Alter ≥ 40 Jahre, inklusiv 419 mit Diabetes	RR am rechten Arm, nur über A. tib. post., (im Alter 40-59 Jahre jeweils zwei Messungen, davon Mittelwert verwendet, im Alter ≥ 60 Jahre nur eine Messung) ABI: Knöchelarteriendruck durch Armdruck für beide Seiten	<0,9	4,5%(3,4-5,6%) symp: 1,5%(für gesamte Population) 4,0%(2,9-5,2%) symp: 1,5%(ohne Diabetes) 9,5%(5,5-13,4%) symp:2,1%(nur Diabetes)	Keine Angabe

O'Hare et al NHANES USA (2004)	2229 mit CRCL < 60 ml*min ⁻¹ *1,73 m-2 Alter: ≥40 Jahre	RR am einen Arm, nur über A. tib. post. ABI: Knöchelarteriendruck durch mittleren Armdruck	<0,9	9,7%	ABI >1,3 1,7%
Selvin et al NHANES USA (2004)	2174 Alter: ≥40 Jahre	RR am rechten Arm, wenn nicht messbar am linken, nur über A. tib. post., (im Aller 40-59 Jahre jeweils zwei Messungen, da- von Mittelwert verwendet, im Alter ≥60 Jah- re nur eine Messung) ABI: Knöchelarteriendruck durch Armdruck beidseits	<0,9	4,3% 40-49 Jahre m-0,6% w-1,1% 50-59 Jahre m-1,9% w-3,1% 60-69 Jahre m-6,7% w-2,8% ≥70 Jahre m-13,7% w-15,0%	6 Patienten (0,3%), mit ABI >1,5 wurde aus- geschlossen
McDermott et al USA (2004)	676 Alter: ≥55 Jahre	RR an beiden Armen, jeweils zwei Messun- gen, davon Mittelwert verwendet, A.tib. post. und A. dors. ped. Beidseits. ABI: Mittlerer Knöchelarteriendruck durch mittlerer Armdruck beidseits	<0,9	ABI <0,5-11,1% ABI >0,5-<0,9-5,9% ABI >0,9-<1,5-3,1%	

Legende zur Appendix I: Auflistung aller in der Diskussion berücksichtigten epidemiologischen Studien (RR- Blutdruck; ABI- Ankle Brachial Index; A.tib. post.- Arteria tibialis posterior; A. dors. ped.- Arteria dorsalis pedis; m- männlich; w- weiblich).

9. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
A. brachialis	Arteria brachialis
A. dorsalis pedis	Arteria dorsalis pedis
A. tibialis posterior	Arteria tibialis posterior
AAI	Ankle Arm Index
ABI	Ankle Brachial Index
bzw.	beziehungsweise
cos	cosinus
CW	Continuous wave
et al.	et alias
HNRS	Heinz Nixdorf Recall Studie
ggf.	gegebenenfalls
Kg	Kilogramm
MHz	megahertz
MM	Mediasklerose Mönckeberg
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
MONICA	Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular Diseases
NHANES	the National Health and Nutrition Examination Survey
PAOD	Peripheral Arterial Occlusive Disease
Pat.	Patienten
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
Sek	Sekunde
SVS	the Society for Vascular Surgery
ISCVS	the International Society of Cardiovascular Surgery
Tab.	Tabelle
USD	Ultraschall- Doppler.
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

10. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor R. Erbel, Direktor des Westdeutschen Herzzentrums Essen für die exzellente Betreuung der vorliegenden Dissertation. Seine ständige Gesprächsbereitschaft, Motivation und praktische Unterstützung bei aktuellen Problemen haben ebenso zum Gelingen der Studie beigetragen, wie sein persönliches Vertrauen in die Fertigstellung der Arbeit über einen Rekrutierungszeitraum von mehr als drei Jahren. Gleichmaßen bedanke ich mich bei Herr Priv.-Doz. A. Schmermund für bereitstellung des Themas und seiner Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Alle Teilnehmerinnen der HNR-Studie bin ich zu besonderem Dank verpflichtet. Ohne ihre Bereitschaft zu den umfangreichen Interviews und Untersuchungen wären neue Erkenntnisse über die peripheren Durchblutungsstörungen bei der Bevölkerung der Städte Bochum, Mülheim und Essen nicht möglich gewesen. Das gilt auch für alle Mitarbeiter der beteiligten Stationen und Laboratorien der Medizinischen Klinik des Uniklinikums Essen, die für notwendige Rückfragen zur Verfügung standen und die Gewinnung der Blutproben für die Laborroutine unterstützten. In diesem Zusammenhang möchte ich vor allem das Engagement von Frau E.M. Beck erwähnen, die mir bei der speziellen Aufbereitung und der Dokumentation der Untersuchungen jederzeit behilflich war.

Nur der Einsatz von validierten Erhebungsinstrumentarien, notwendigen kritischen Rückfragen zum Design, zur Rekrutierung und Auswertung haben die Durchführung der HNR-Studie auf dem vorliegenden Niveau möglich gemacht. Deshalb richtet sich mein besonderer Dank an Herrn Professor K.-H. Jöckel, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Uniklinikum Essen. Das gilt auch für die freundliche und engagierte Unterstützung seiner Mitarbeiter, insbesondere Professor A. Stang, Frau S. Moebus und Frau U. Slumiani, ohne deren Hilfe die statistische Auswertung aufgrund der Datenfülle nicht realisierbar gewesen wäre.

Herrn PD Dr. Kröger von der Klinik und Poliklinik für Angiologie, Uniklinikum Essen möchte ich für die Vertretung der Arbeit im Fachbereich sowie seine Bereitschaft, dem Umfang der Arbeit und den daraus resultierenden Anforderungen als Gutachter offen zu begegnen, sehr herzlich danken.

Für die finanzielle Unterstützung der HNR-Studie durch den Heinz Nixdorf Stiftung möchte ich mich ebenfalls bedanken.

11. Lebenslauf

Name	Kondratieva Jana
Geburtsdatum	25.11.1974
Geburtsort	Irkutsk, Russland
Staatsangehörigkeit	Russisch
Familienstand	ledig
Wohnort:	Essen

Schulbildung

09.1981-06.1989	Grundschule, Irkutsk; Russland
09.1989-06.1991	Lyzeum (Gymnasium) bei der Staatlichen Universität Irkutsk (Schwerpunkt Biologie, Chemie)

Studium

09.1991-06.1997	Staatliche Medizinische Universität Irkutsk, Russland Fachrichtung: Innere Medizin Diplom mit Auszeichnung
Titel	Dipl. Ärztin für Innere Medizin

Weiterbildung

09/1997-06/1998	Internatur an der Staatlichen Hochschule für Ärzteweiterbildung Irkutsk, Russland
09/1998-03/2000	Klinische Ordinatur (Ärztin im Praktikum) an der Staatlichen Hochschule für Ärzteweiterbildung Irkutsk, Russland Lehrstuhl für Kardiologie und Funktionsdiagnostik
17.04.2000-28.04.2000	Spezialisierung am Forschungsinstitut für Kardiologie, Sankt Peterburg; Russland. Fachrichtung: Langzeit- EKG
26.02.2002-07.03.2002	Spezialisierung am Forschungsinstitut für Kardiologie, Moskau, Russland. Fachrichtung: Langzeitblutdruckmessung
07.2002-12.2002	Hospitation im Rahmen eines DAAD-Stipendium unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Erbel, Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Innere Medizin, Essen

01.01.2003 bis heute Dissertation zum Thema „Prävalenz der peripheren Durchblutungsstörungen in der Heinz Nixdorf RECALL Studie“ unter der Leitung von Herrn Priv.- Doz. Dr. med. A. Schmermund, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Herzzentrum, Essen

Berufliche Tätigkeit

03.2000-03.2002 Klinisches Eisenbahnkrankenhaus, Irkutsk-Passashirskii der Ostsibirischen Eisenbahn.
Ärztin für Funktionsdiagnostik in der Abteilung für Funktionsdiagnostik.

03.2002-08.2002 „Heinz Nixdorf RECALL- Studie“, Universitätsklinikum Essen, Klinik für die Kardiologie, Essen
Wissenschaftliche Hilfskraft

02.2004-bis heute Kompetenznetz Herzinsuffizienz „HIV und Herz- Studie“, Universitätsklinikum Essen, Klinik für die Kardiologie, Essen
Wissenschaftliche Hilfskraft

Qualifikationen

05.08.1998 Fachärztin für Innere Medizin

06.03.2000 Fachärztin für Funktionsdiagnostik im Bereich der Kardiologie