

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

aus dem
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 3
Direktor: Prof. Dr. Andreas Zeiher

betreut am
Inselspital, Universitätsspital Bern/Schweiz

**Verteilungsmuster der Atherosklerose bei peripherer arterieller Ver-
schlusskrankheit in Abhängigkeit von vaskulären Risikofaktoren**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Laura Buser

aus Erlinsbach SO, Schweiz

Frankfurt am Main, 2021

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	PD Dr.med. Marc Schindewolf
Korreferent/in:	Prof. Dr. Marcus Czabanka
ggf. 2. Korreferent/in:	
Tag der mündlichen Prüfung:	29.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einführung.....	7
2 Atherosklerose	8
2.1 Definition	8
2.2 Pathogenese	8
2.2.1 Hauptrisikofaktoren.....	9
2.2.2 Prädisponierende Faktoren.....	10
2.2.3 Konditionelle Risikofaktoren.....	11
2.3 Manifestationen.....	13
2.3.1 Koronare Herzkrankheit.....	13
2.3.2 Schlaganfall	14
2.3.3 Nierenarterienstenose	14
2.3.4 Mesenteriale Ischämie.....	14
3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	15
3.1 Einführung.....	15
3.2 Klinik und Klassifikation.....	16
3.3 Konservative Therapie	16
3.3.1 Ausschaltung der Risikofaktoren	17
3.3.2 Gehtraining.....	19
3.4 Interventionelle Therapie.....	19
3.5 Prädilektionsstellen	20
4 Patienten und Methoden	20
4.1 Studiendesign.....	20
4.2 Studienziele.....	21
4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien	21
4.4 Datenerhebung.....	21
4.5 Statistik und Methodik	23
4.5.1 Validation.....	23
4.5.2 Statistische Analyse.....	23
5 Resultate.....	27
5.1 Deskriptive Tabelle.....	27
5.2 Hauptanalyse	27

5.3	Subgruppenanalyse	28
5.3.1	Geschlecht.....	29
5.3.2	Nikotinkonsum	30
5.3.3	Diabetes.....	33
5.4	Sensitivitätsanalyse.....	36
6	Diskussion.....	37
7	Schlussfolgerung.....	43
8	Zusammenfassung.....	44
9	Abstract.....	45
10	Literaturverzeichnis	47
	Schriftliche Erklärung.....	55
	Danksagung	56
	Lebenslauf.....	57

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle-brachial-Index
ABO	Alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ApoB	Apolipoprotein B-100
BMI	Body Mass Index
CAVK	Zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit
CDWH	Clinical Data Warehouse
CHRNA3	Cholinerger Nikotinrezeptor alpha 3
CI	Vertrauensintervall
CIU	Clinical Investigation Unit
CKD	Chronic kidney disease
CRF	Cardiovascular risk factors
CRP	C-reaktives Protein
CTU	Clinical Trial Investigation Unit
CVI	Zerebrovaskulärer Insult
CWD	Clinic Win Data
EU	Europäische Union
F5	Faktor 5
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein
HFG	Humanforschungsgesetz
HLA-B	Humanes Leukozyt-Antigen
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
IDSC	Data Science Center
IL-6	Interleukin-6

KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density Lipoprotein
LEAD	Lower extremity peripheral artery disease
LP (a)	Lipoprotein a
LPL	Lipoprotein-Lipase
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds ratio
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9
PID	Patient identification number
SNP	Single nucleotide polymorphism
SORT 1	Sortilin 1
TCF7L2	Transkriptionsfaktor 7-like 2
VLDL	Very Low-density Lipoprotein

1 Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen weltweit zu den meisten Todesfällen. Die Ursache einer solchen Erkrankung ist meist atherosklerotisch bedingt. Atherosklerose ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung. Durch subendotheliale Retention von Plasmalipoproteinen und diversen oxidativen und entzündlichen Vorgängen entsteht die sogenannte «Gefässverhärtung» [1]. Die Atherosklerose manifestiert sich typischerweise in den Koronarien als koronare Herzkrankheit (KHK), den grossen Hirngefässen als zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit (CAVK) und in den peripheren Arterien der unteren Extremitäten als periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) [2]. Letztere birgt das höchste Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und trägt substantiell zur hohen Mortalitätsrate von atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen bei [3, 4]. Ursächlich für die Atherosklerose ist der Einfluss zahlreicher kardiovaskulärer Risikofaktoren. Diese nehmen auf das gesamte Gefässsystem Einfluss, führen aber in Abhängigkeit von lokalen Faktoren und systemischen kardiovaskulären Einflüssen zu unterschiedlichen Verteilungsmustern von klinisch relevanter Atherosklerose [5]. Zum Beispiel sind für die Entwicklung der KHK Hypercholesterinämie und LDL (Low-density Lipoprotein) prädiktiv wichtige Faktoren. Für die Entwicklung der zerebrovaskulären Atherosklerose spielt die arterielle Hypertonie eine wichtige Rolle. Für die periphere arterielle Verschlusskrankheit hingegen besteht eine starke Assoziation mit arterieller Hypertonie, Rauchen und Diabetes mellitus [5-8]. Der Begriff der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beinhaltet die aorto-iliakalen, femoro-poplitealen und kruralen Gefässe und umfasst somit ein grosses vaskuläres Territorium an Gefässen mit verschiedenen Durchmesser, Arterienwandbestandteilen und hämodynamischen Eigenschaften [9]. In diesem vaskulären Territorium suggerieren klinische Beobachtungen ebenfalls unterschiedliche atherosklerotische Prä-dilektionsstellen in Abhängigkeit vom Profil der kardiovaskulären Risikofaktoren [10]. Trotz dieser Erkenntnisse gibt es aktuell weder umfassende pathophysiologische Erklärungen über den Mechanismus, noch werden Therapiekonzepte im Sinn einer individualisierten Behandlung angeboten.

Das Ziel dieser monozentrischen retrospektiven Kohortenstudie ist es, die Assoziation von kardiovaskulären Risikofaktoren, klinischen Parametern und atherosklerotischen Verteilungsmustern bei Patienten mit PAVK zu untersuchen. Dafür werden Patienten mit extremen Phänotypen von atherosklerotischem Befallsmuster (dominante Atherosklerose an iliakalen Arterien vs. dominante Atherosklerose an kruralen Arterien) genauer untersucht und analysiert.

2 Atherosklerose

2.1 Definition

Atherosklerose ist das Resultat eines komplexen Pathomechanismus, welcher zahlreiche Interaktionen zwischen Blutelementen, Endothel und Änderungen im Blutfluss beinhaltet.

2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Atherosklerose beinhaltet die endotheliale Dysfunktion, die Proliferation und Migration von Zellen der glatten Muskulatur, Rekrutierung von inflammatorischen Zellen, Lipiden, Matrix Akkumulation und Thrombenbildung [11]. Der exakte Prozess ist bis jetzt noch nicht vollständig geklärt und immer noch Gegenstand fortdauernder Forschung. In den letzten Jahrzehnten haben sich zwei zentrale Hypothesen herauskristallisiert; die «*Lipoprotein-induced atherosclerosis* Hypothese» [12] und die «*Response to injury* Hypothese» [13]. Verbreiteter ist in der heutigen Zeit die letztere Hypothese. Diese besagt, dass der Ursprung in der endothelialen Dysfunktion liegt. Die endotheliale Dysfunktion umfasst Veränderungen des funktionellen Phänotyps, welche Auswirkungen auf die Regulation von Hämostase, den lokalen Gefäßtonus, das Redoxgleichgewicht sowie auf Entzündungsreaktionen innerhalb der Arterienwand haben [14]. Beispielsweise führt es zu einer adhäsiven Wechselwirkung von Monozyten mit der Endothelwand und führt zur Rekrutierung und Akkumulation der Monozyten [15]. Die anhaftenden Monozyten differenzieren zu Makrophagen und wandeln sich nach Lipidaufnahme über Scavenger Rezeptoren zu Schaumzellen um. Zusammen mit Lymphozyten, freiem Cholesterin und anderen Bestandteilen bilden die Schaumzellen in der Intima sogenannte «*fatty streaks*», welche makroskopisch sichtbar sind. Im weiteren Verlauf kommt es zur Bildung eines nekrotischen Lipidkerns, dem Atherom, welches sich durch

das Freisetzen der Lipidtröpfchen (gespeicherte oxLDL) aus den Makrophagen und der Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in den subendothelialen Raum definiert. Die migrierten Muskelzellen bilden eine fibröse Kappe, welche das entstandene Fibroatherom stabilisiert. Durch stetige Vergrößerung des nekrotischen Lipidkerns kommt es zu einem zunehmenden Druck auf die fibröse Kappe, bis es letztlich zum Einriss (Ruptur) führen kann [16].

2.2.1 Hauptrisikofaktoren

2.2.1.1 Dyslipidämie

Hohe Gesamtcholesterin-, hohe LDL-Cholesterin-, niedrige HDL-Cholesterin- sowie hohe Triglyzeridspiegel zeigen sich als wesentliche Risikofaktoren der Atherosklerose [17]. Durch Oxidation wird das LDL-Cholesterin modifiziert und ist hauptverantwortlich für die Verletzung und Schädigung von Endothel und glatten Muskelzellen [18, 19]. In einer Studie konnte die Korrelation zwischen LDL-Cholesterinwerten und dem Ausmass der Arterienverkalkung deutlich gezeigt werden. So hatten Patienten mit LDL-Werten über 4.1 mmol/l ein relativ erhöhtes Risiko um 62% für das Auftreten kalzifizierter Plaques [20]. In derselben Studie wurde auch die Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und Atherosklerose untersucht. HDL-Partikel vermitteln nicht nur den Abtransport von Cholesterin, sondern haben auch weitere atheroprotektive Effekte [21, 22]. Patienten mit höheren HDL-Werten zeigten eine wesentlich weniger ausgeprägte Atherosklerose als Patienten mit einem HDL-Wert unter 1 mmol/l. Die HDL-Partikel sind mit einer Risikoreduktion für Atherosklerose verbunden [20].

2.2.1.2 Diabetes Mellitus

Sowohl der Insulinmangel (Diabetes mellitus Typ 1) wie auch die Insulinresistenz (Diabetes mellitus Typ 2) wirken sich negativ auf die Produktion von endotheliale Stickstoffmonoxid (NO) aus. NO wird in den Endothelzellen gebildet und wirkt vasodilatierend, verhindert die Adhäsion von Monozyten und Leukozyten an das Endothel und hemmt die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen. Zudem vermindert es die Produktion von freien Sauerstoffradikalen und inhibiert somit die Oxidation von LDL-Cholesterin. NO wirkt also anti-athe-

rosklerotisch [23]. In verschiedenen Studien konnte bei den Diabetikern eine signifikant verstärkte Intima-Media-Dicke festgestellt und somit die Annahme bestätigt werden, dass Patienten mit Diabetes vermehrt arteriosklerosegefährdet sind [24, 25].

2.2.1.3 Arterielle Hypertonie

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist häufig die Konzentration von Angiotensin 2 – ein potenter Vasokonstriktor – erhöht. Dieses führt neben der Hypertonie auch zum Wachstum von glatten Muskelzellen. Dazu fördert es die Lipoxxygenase-Aktivität der glatten Muskelzellen, was wiederum zu einer erhöhten Entzündungsreaktion und einer verstärkten LDL-Cholesterin Oxidation führen kann. Die arterielle Hypertonie selber kann durch gesteigerte Radikalbildung zur Senkung der NO-Produktion und zur erhöhten Leukozytenadhäsion führen [26].

2.2.1.4 Nikotinkonsum

Das aktive Rauchen hat nebst der Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz verschiedene atherogene Effekte:

- Erhöhung der Konzentration von LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und Triglyzeriden im Blut [27]
- Förderung der Oxidation von LDL-Cholesterin [28]
- Steigerung der Aggregation von Blutplättchen [29]
- Steigerung der Adhäsion und Transmigration von Leukozyten [30]
- Verminderung der NO-Verfügbarkeit in der Gefässwand durch Oxidation von NO in Peroxinitrit [31]

2.2.2 Prädisponierende Faktoren

- Lebensalter (m > 45 Jahre, w > 55 Jahre)
- Männliches Geschlecht
- Adipositas
- Körperliche Inaktivität
- Familiäre bzw. genetische Belastung
- Ethnische und psychosoziale Faktoren

2.2.3 Konditionelle Risikofaktoren

2.2.3.1 Eingeschränkte Nierenfunktion

Wie bereits im letzten Abschnitt erwähnt, nimmt die Inflammation eine wichtige Rolle in der Atherogenese ein. Da die chronische Nierenerkrankung mit einer generalisierten Inflammation einhergeht, gilt dieses Krankheitsbild als ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer PAVK [32]. Zudem kommt es bei chronischen Nierenerkrankungen zur Retention von verschiedenen Substanzen, welche als urämische Toxine bezeichnet werden. Einige dieser Toxine sind assoziiert mit verschiedenen kardiovaskulären Komplikationen wie unter anderem beschleunigte Ausbildung von Atherosklerose und endotheliale Dysfunktion [32]. Die Prävalenz von PAVK bei chronisch nierenkranken Patienten liegt bei 24-37% [32].

2.2.3.2 BMI

Dass Übergewicht ein modifizierbarer Risikofaktor für KHK und CVI ist, ist weltweit bekannt [33]. Ob auch eine Assoziation zwischen BMI und einer PAVK besteht, ist jedoch unklar und wird kontrovers diskutiert. Einige Studien berichten über eine erhöhte Prävalenz oder Inzidenz von PAVK bei übergewichtigen Patienten [33, 34]. Andere Studien konnten keine Assoziation zwischen Übergewicht und PAVK finden [33, 34]. Zudem gibt es Studien, in welchen ein protektiver Effekt beschrieben wurde. In einer kürzlich erschienenen Studie von Heffron et al. konnte eine Assoziation von steigender PAVK-Prävalenz bei zunehmendem BMI gezeigt werden [34]. Diese Assoziation war jedoch nur bei Frauen deutlich zu sehen. Bei Männern kam es erst bei einem BMI von $>42\text{kg/m}^2$ zu einer erhöhten PAVK-Prävalenz. Die Ergebnisse der Studie lassen vermuten, dass Übergewicht in Bezug auf die PAVK möglicherweise ein geschlechterspezifischer Risikofaktor sein könnte.

2.2.3.3 C-reaktives Protein

Dass inflammatorische Prozesse eine wichtige Rolle in der Atherogenese einnehmen, ist bereits seit langer Zeit bekannt. Neben den histologischen und immunologischen Nachweisen untersuchten in den letzten Jahren diverse Studien

diese Assoziation. So konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes hoch sensitives CRP (hsCRP) unabhängig von anderen Risikofaktoren zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führt [35-37]. Dank der antiinflammatorischen Wirkung von Statinen konnte in der JUPITER-Studie bei Menschen mit hohen hsCRP-Werten und normwertigen LDL-Cholesterin-Werten eine Senkung von hsCRP gezeigt werden. Dies äusserte sich in einer deutlichen Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen [38]. Die Frage, ob eine alleinige Senkung von hsCRP ebenfalls zu dieser positiven Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko führen kann, wurde 2018 erstmals mit der CANTOS-Studie bestätigt und bekräftigte somit die Hypothese des Einflusses von Inflammation auf die Atherosklerose [39].

2.2.3.4 Hypertriglyzeridämie

Triglyzeride sind Ester aus drei mittel- bis langkettigen, freien Fettsäuren mit Glycerin. Gebunden an Apolipoproteine werden sie in triglyzeridreichen Chylomikronen und very low density lipoproteins (VLDL) zur Leber bzw. in das Fett- und Muskelgewebe transportiert [40]. Verschiedene Studien konnten belegen, dass hohe Triglyzerid Plasmaspiegel mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen [41-44], wenngleich die Kausalität noch nicht abschliessend bewiesen ist [45]. In jedem Fall werden hohe Triglyzeridkonzentrationen als Biomarker der Atherosklerose angesehen [46, 47].

2.2.3.5 Homocysteinämie

Erhöhte Konzentrationen von Homocystein zeigen eine Assoziation zu klinisch manifesten atherosklerotischen Gefässkomplikationen [48]. Das Homocystein führt durch oxidativen Stress zu einer Verletzung des Endothels, verursacht durch NO-Reduktion eine vermehrte Vasodilatation, stimuliert die Proliferation von glatten Muskelzellen und führt durch Veränderungen der elastischen Eigenschaften der Gefässwand zu Hypertension [49]. Atherosklerotische Veränderungen können bereits in der Kindheit auftreten, wenn es auf der Grundlage eines Gendefektes zu deutlich erhöhten Homocystein-Konzentrationen kommt [50, 51]. Auch bei leicht erhöhten Homocystein-Konzentrationen ist das Risiko einer symptomatischen Atherosklerose erhöht [52].

2.2.3.6 Erhöhung Lipoprotein (a)

Lipoprotein a (LP (a)) ist ein Low-Density Lipoprotein (LDL) – ähnliches Molekül, an dessen Apolipoprotein B-100 (ApoB) ein Apolipoprotein (a) kovalent gebunden ist [53]. Die physiologische Funktion von LP (a) ist nicht vollständig geklärt [54]. Möglicherweise spielt es eine Rolle bei Fibrinolyse, Wundheilung, als Akute-Phase Protein oder Trägerprotein von oxidierten Phospholipiden [53]. Erhöhte Lipoprotein-Plasmakonzentrationen können die Atherosklerose über die Einlagerung von aus dem LP (a) stammendem Cholesterin in die Intima, über die Rekrutierung von inflammatorischen Zellen und oder über die Bindung von proinflammatorischem oxidiertem Phospholipid begünstigen [55, 56]. Zusätzlich führt die prothrombotische und antifibrinolytische Eigenschaft zur Plaquestabilisation und zu einer gesteigerten Koagulation [56].

2.2.3.7 Prothrombotische Faktoren

Das Glykoprotein Fibrinogen ist ein Akut-Phasen-Protein mit prothrombotischen Eigenschaften. Daneben führt Fibrinogen zur zellulären Proliferation, vermehrten Plättchenaggregation, Stimulation der Zelladhäsion und zur Vasokonstriktion [57]. Verschiedene Studien konnten einen signifikanten Einfluss von Fibrinogen auf das atherosklerotische Geschehen belegen [58-62]. Zudem konnte eine deutliche Assoziation von ersten Zeichen einer Atherosklerose bei erhöhten Fibrinogenspiegeln gezeigt werden [63, 64].

2.3 Manifestationen

Die bekanntesten durch Atherosklerose verursachten Krankheitsbilder sind die koronare Herzkrankheit, die zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit mit ischämischem Schlaganfall und transitorisch ischämischer Attacke sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit – wobei letztere im nächsten Kapitel detailliert besprochen wird [2]. Daneben können auch Nieren- und Mesenterialarterien atherosklerotische Veränderungen aufweisen.

2.3.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Bedingt durch die Koronarstenose kommt es zu einer Insuffizienz der Koronarien und somit zu einer Myokardischämie. Dies kann asymptomatisch, aber auch symptomatisch verlaufen mit Manifestationen einer

stabilen Angina pectoris, eines akuten Koronarsyndroms oder eines plötzlichen Herztodes [65]. Die koronare Herzkrankheit ist in Europa verantwortlich für jährlich ca. 862'000 Todesfälle bei Männern (19% der Gesamtzahl von Todesfällen) und ca. 877'000 Todesfälle bei Frauen (20% der Gesamtzahl von Todesfällen). In der EU (europäische Union) sind die kardiovaskulären Erkrankungen verantwortlich für 37% aller Todesfälle (total ca. 1.8 Millionen Todesfälle pro Jahr). Die zweithäufigste Ursache sind Krebserkrankungen, welche ca. 1.3 Millionen Tote zur Folge haben [66].

2.3.2 Schlaganfall

Der Schlaganfall ist in Europa für ca. 405'000 Todesfälle bei Männern und ca. 583'000 Todesfälle bei Frauen verantwortlich. Die häufigste Ursache für einen Schlaganfall sind ischämische Makroangiopathien in Form von arteriellen Embolien oder stenosierten Arterien, bedingt durch atherosklerotische Veränderungen [66].

2.3.3 Nierenarterienstenose

Nierenarterienstenosen sind in etwa 90% der Fälle durch atherosklerotische Veränderungen in den Nierenarterien bedingt. Die Nieren verfügen über grosse Reserven und können die Stenosierung über eine gewisse Zeit kompensieren. Erst bei einem Stenosierungsgrad ab ca. 60% kommt es zu einer hämodynamischen Kompromittierung [9]. Die Gesamtfunktion der Nierenausscheidung bleibt in der Regel bei gesunder zweiter Niere unverändert, jedoch kommt es aufgrund der verminderten Nierendurchblutung durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der erhöhten sympathischen Aktivität zu einer Erhöhung des Blutdruckes [67]. Aus diesen pathophysiologischen Vorgängen resultieren die beiden Hauptsymptome der atherosklerotischen Nierenarterienstenose, die renale Insuffizienz und die arterielle Hypertonie [67].

2.3.4 Mesenteriale Ischämie

Die chronisch mesenteriale Ischämie ist in über 95% der Fälle atherosklerotisch bedingt. Betroffen von der Atherosklerose sind die mesenterialen Hauptgefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. mesenterica inferior) – meistens mit Beteiligung der A. mesenterica superior. Im Intestinaltrakt kommt es häufig zu einer ausgiebigen Kollateralisierung, weshalb die Klinik lange

symptomarm oder auch asymptomatisch verlaufen kann. Meist treten Symptome auf, wenn zwei der drei mesenterialen Hauptgefäße zu mehr als 70% stenosiert sind. Es kommt zu postprandialen Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und schmerzbedingter Malnutrition. Das symptomatische Stadium wird Angina intestinalis genannt und ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, in ein Stadium der akuten Ischämie überzugehen. Dieses Stadium ist besonders gefährlich, da es zu einer ausgedehnten Darmischämie mit hoher Letalität kommen kann [9, 68].

3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.1 Einführung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) entsteht in 80% der Fälle durch einen chronischen atherosklerotischen Prozess. Die PAVK kann sowohl die oberen wie auch die unteren Extremitäten befallen, wobei der Befall der oberen Extremitäten eine untergeordnete Rolle einnimmt. Es wird von einer Prävalenz der Subclavia-Stenose von ca. 2% in der Allgemeinbevölkerung gerechnet [69]. Von der PAVK in den unteren Extremitäten sind rund 202 Millionen Menschen weltweit betroffen [70]. Meist tritt die Krankheit erst nach dem 50. Lebensjahr auf, hat aber ab dem 65. Lebensjahr eine exponentielle Zunahme an Betroffenen. Ab einem Alter von 80 Jahren rechnet man von einer Prävalenz von ca. 20% [9]. Bei zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren kann die Prävalenz bereits in jüngeren Jahren deutlich ansteigen. Die Prävalenz hängt von kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Lebensalter ab [9]. Nicht jede PAVK verläuft symptomatisch – im Gegenteil: auf jeden symptomatischen folgen rund 2-3 asymptomatische Patienten [9]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass von allen Betroffenen die Proportion von symptomatischen versus asymptomatischen Patienten 1:3 bis 1:5 beträgt [71, 72]. Für den Nachweis einer PAVK bei einem asymptomatischen Patienten bedarf es der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI; ankle-brachial-index). Die ABI-Messung – insbesondere bei Risikopersonen – ist eine unerlässliche Komponente der angiologischen Basisdiagnostik zur Diagnosesicherung geworden. Patienten mit einer PAVK haben ein deutlich erhöhtes Risiko von koronaren und zerebrovaskulä-

ren Ereignissen sowie ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die Mortalität beträgt ca. 30% und die kardiovaskuläre Ereignisrate ca. 20% innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung [73].

3.2 Klinik und Klassifikation

Die PAVK verläuft im frühen Stadium häufig asymptomatisch (siehe oben Kapitel 3.1). Bei zunehmender Stenosierung entwickeln die Patienten das Leitsymptom einer Claudicatio intermittens, welches durch belastungsabhängige, krampfartige Ischämieschmerzen im Bereich der betroffenen unteren Extremität gekennzeichnet ist. Das Hauptmerkmal besteht darin, dass die Betroffenen immer wieder nach kürzeren Gehstrecken pausieren müssen, um sich von der mangelnden Durchblutung erholen zu können. Deshalb wird die Claudicatio intermittens umgangssprachlich auch als «Schaufensterkrankheit» bezeichnet [33].

Zur Klassifikation der PAVK hat sich die Stadieneinteilung nach Fontaine bewährt. Es werden hierbei folgende Stadien unterschieden [9]:

- Stadium 1: asymptomatische PAVK
- Stadium 2a: schmerzfreie Gehstrecke von mehr als 200 Metern
- Stadium 2b: schmerzfreie Gehstrecke von weniger als 200 Metern
- Stadium 3: Ruheschmerzen
- Stadium 4: Trophische Störungen (Ulkus, Nekrose, Gangrän)

3.3 Konservative Therapie

Die für die PAVK in den meisten Fällen verantwortliche Atherosklerose ist ein progredienter Prozess. Ein wichtiger Punkt der konservativen Therapie besteht in der Modulation der bestehenden atherosklerotischen Risikofaktoren, um einen weiteren Progress der Erkrankung zu verlangsamen und auch das Risiko von Begleitkomplikationen, z.B. eines akuten Koronarsyndroms oder eines Schlaganfalles, zu senken. Gemäss diversen Studien sind Nikotin und Diabetes mellitus die Hauptrisikofaktoren für atherosklerotische Gefässerkrankungen insbesondere der Gefässe der unteren Extremitäten [8, 70, 74]. Somit stellt ein wichtiger Bestandteil der konservativen Behandlung neben Lebensstilmassnah-

men die pharmakologische Therapie dar. Weiter sind Antihypertensiva, Lipidsenker und Thrombozytenaggregationshemmer wichtige Pfeiler der Behandlung [9]. Einige davon zeigen auch positive Effekte auf die Gehstrecke. Medikamente wie Cilostazol und Naftidrofuryl verbessern hingegen nur die Gehstrecke [75, 76]. Konsequentes Gehtraining ist ein wichtiger Bestandteil der konservativen Therapie [77].

3.3.1 Ausschaltung der Risikofaktoren

3.3.1.1 Nikotin

Tabakrauchen ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung und Progression einer PAVK [78]. Ein Rauchstopp ist bei jedem PAVK-Patienten indiziert, da dieser gemäss verschiedenen Studien mit einer Reduktion der Komplikationsrate von kardiovaskulären ischämischen Ereignissen, Amputationen und Todesfällen bei PAVK-Patienten assoziiert ist [79, 80].

3.3.1.2 Diabetes

Diabetes ist ebenfalls ein schwerwiegender Risikofaktor für die Entwicklung einer PAVK und erhöht zudem bei PAVK-Patienten die Komplikationsrate von kardiovaskulären Ereignissen, z.B. kritische Beinischämie, Amputationen und Tod [33, 81, 82]. Bei einem Vergleich von Diabetikern und Nicht-Diabetikern konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Diabetes 5-mal mehr Amputationen (41.4 vs. 11.5%, odds ratio 5.4, $P < 0.0001$) erleiden. Zudem war auch die Gesamtmortalität in der Gruppe der Diabetiker deutlich höher (51.7 vs. 25.6%, odds ratio 3.1, $P = 0.002$) [82]. Das Behandlungsschema von Diabetes ist vielseitig und beinhaltet Diät, Gewichtskontrolle, antidiabetische Medikation, Fusspflege und Prävention von Ulzerationen [83-85].

3.3.1.3 Arterielle Hypertonie

PAVK-Patienten mit arterieller Hypertonie sollten eine antihypertensive Therapie für die Risikosenkung von Ereignissen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzversagen erhalten. Laut aktuellen Guidelines liegen die Zielwerte bei $\leq 140/90$ mmHg [86]. Es gibt keine Hinweise, dass eine bestimmte Klasse antihypertensiver Medikamente bevorzugt bei PAVK-Patienten eingesetzt werden

sollte. Bei Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) -Hemmern und Calciumantagonisten haben sich eine Risikosenkung von kardiovaskulären ischämischen Ereignissen und Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke gezeigt. In der *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* Studie konnte eine Therapie mit Ramipril eine Risikosenkung von 25% für Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulär bedingtem Tod zeigen [87]. Der Einsatz von Beta-blockern bei PAVK-Patienten wird kontrovers diskutiert. Paravastu *et al.* zeigten, dass es keinen abschliessenden Beweis gegen oder für den Gebrauch von Betablockern bei PAVK-Patienten gibt [88]. Erst kürzlich schrieben Itoga *et al.* in einer Arbeit, dass möglicherweise in Zukunft die Einnahme von Betablockern bei PAVK-Patienten nicht mehr indiziert sei, da diese zur Verschlechterung der Symptomatik führen könne. Solange dies jedoch noch nicht bewiesen ist, sollte bei PAVK-Patienten in Anbetracht des hohen Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nicht auf Betablocker verzichtet werden [89].

3.3.1.4 Statine

Eine Therapie mit Statinen ist bei allen PAVK-Patienten indiziert. Statine führen zusätzlich zu einer Risikosenkung an kardiovaskulären Ereignissen [90, 91]. In der *Heart Protection* Studie konnte festgestellt werden, dass mit täglich 40 mg Simvastatin die Rate von vaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisation) um 22% im Vergleich zu Placebo gesenkt werden konnte [92]. Weitere Studien zeigen, dass eine Statintherapie eine Verbesserung der Vier-Jahresrate an unerwünschten PAVK-bezogenen Ereignissen wie Verschlechterung der Claudicatio, neue chronische Extremitätenischämien, die Amputationsrate und den Outcome bei Revaskularisation zeigt [77]. Additiv zu einer Statintherapie kann bei Patienten zur weiteren Reduktion des kardiovaskulären Risikos ein PCSK9-Hemmer dazugegeben werden. PCSK9-Hemmer sind eine Gruppe von Lipidsenkern, deren Wirkung auf der PCSK9 (Proprotein-konvertase Subtilisin Kexin Typ 9) Enzymhemmung beruhen. Studien zeigen, dass eine solche Therapie das LDL-Cholesterin um 60% reduzieren und wesentlich zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos beitragen kann [93, 94].

3.3.1.5 Aspirin und Clopidogrel

Bei Patienten mit symptomatischer PAVK wird eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (75-325 mg pro Tag) oder Clopidogrel (75 mg pro Tag) empfohlen [77]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine plättchenhemmende Therapie die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskulär bedingtem Tod) um 22% reduziert [95]. Für asymptomatische PAVK-Patienten mit einem ABI \leq 0.9 wird in aktuellen Guidelines ebenfalls eine plättchenhemmende Therapie empfohlen aufgrund des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse [77, 96]. Fowkes *et al.* konnten jedoch für Acetylsalicylsäure keinen Effekt innerhalb dieser Gruppe auf die Senkung der kardiovaskulären Eventrate zeigen [97].

3.3.1.6 Cilostazol

Cilostazol ist ein selektiver Phosphodiesterase-3-Inhibitor mit gefässerweiternden Eigenschaften. Es zeigt bei PAVK-Patienten eine Symptomverbesserung und Verlängerung der maximalen Gehstrecke [75].

3.3.1.7 Naftidrofuryl

Naftidrofuryl ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Vasodilatoren und bewirkt eine signifikante Verbesserung der maximalen Gehstrecke und der maximalen schmerzfreien Gehstrecke [98].

3.3.2 Gehtraining

Um die Symptomatik und die damit verbundene Lebensqualität bei Claudicanten zu verbessern, ist strukturiertes Gehtraining eine effektive Therapie. In einer Metaanalyse von Lane *et al.* verbesserte Gehtraining die maximale Gehstrecke im Vergleich zu Patienten ohne Gehtraining um beinahe 5 Minuten. Zudem konnte die schmerzfreie und maximale Gehstrecke um durchschnittlich 82 bzw. 109m erhöht werden [99, 100].

3.4 Interventionelle Therapie

Eine endovaskuläre Rekanalisation hängt von der Lokalisation der Stenose ab. Bei isolierten aorto-iliakalen Läsionen (<5 cm) und femoro-poplitealen Läsionen (< 25 cm) eignet sich die endovaskuläre Therapie besonders gut, ebenso in Kombination mit Endarteriektomie bei ilio-femoraleen Läsionen. Vor allem bei

femoro-poplitealen Läsionen mit guter Kollateralisierung über das Profundastromgebiet besteht die Möglichkeit einer partiellen Symptomverbesserung unter strukturiertem Gehtraining. Vor allem längerstreckige iliako-femorale und femoro-popliteale Läsionen scheinen gute Langzeitresultate im Rahmen einer Bypassoperation aufzuweisen [9, 77].

3.5 Prädilektionsstellen

Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wirken auf das gesamte Gefässbett. Dennoch unterscheidet sich das Atheroskleroseverteilungsmuster in den verschiedenen Gefässbetten (koronar, zerebrovaskulär, peripher) deutlich zwischen verschiedenen Patienten. So sind Hypercholesterinämie und erhöhtes LDL-C ein starker Risikofaktor für koronare Herzerkrankung (KHK), erhöhter systolischer Blutdruck für periphere (PAVK) und zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit (CAVK) und Rauchen und Diabetes mellitus für PAVK [5, 6, 8]. Dies kann nicht alleine durch lokale anatomische, histologische oder hämodynamische Unterschiede erklärt werden [5, 101]. Alleine im peripheren Gefässbett können unterschiedliche Abschnitte von der Atherosklerose betroffen sein, i.e. aortal, iliakal, femoro-popliteal und infrapopliteal [9]. Bereits frühere retrospektive Untersuchungen zeigten erste Hinweise, dass Prädilektionsstellen der Atherosklerose durch vaskuläre Risikofaktoren beeinflusst sein könnten. Dass Diabetes mellitus mit einem distalen Befall zusammenhängt, wurde bereits 1964 von Strandness erwähnt [102].

4 Patienten und Methoden

4.1 Studiendesign

Für diese retrospektive Studie ist eine Datenbankabfrage von allen im Zeitraum von 2000 bis 2018 in der Universitätsklinik für Angiologie des Inselspitals Bern vorgenommenen katheterbasierten Eingriffen an den unteren Extremitätenarterien durchgeführt worden. In der Datenbank wurden personen- und gesundheitsbezogene klinische Angaben herausgefiltert. Über die PID (patient identification) - Nummern wurden zusätzlich vor der Verschlüsselung Laborwerte zugeordnet.

4.2 Studienziele

Das Ziel dieser monozentrischen retrospektiven Kohortenstudie ist es, den Zusammenhang zwischen vaskulären Risikofaktoren und dem Verteilungsmuster der Atherosklerose bei Patienten mit PAVK zu untersuchen. Verglichen wurden hierbei Patienten mit extremen Phänotypen der Atheroskleroseverteilung, nämlich solche mit proximaler (Iliakalarterien) bzw. distaler Atherosklerose (krurale Arterien). Mit besserem Verständnis der Zusammenhänge zwischen Prädilektionsstellen der Atherosklerose und vaskulären Risikofaktoren könnten eine optimierte und individualisierte Prävention und Therapie der Risikofaktoren erreicht sowie Rückschlüsse auf zugrundeliegende Pathomechanismen gezogen werden. Zudem bieten die Erkenntnisse die Grundlage für zukünftige prospektive Studien.

4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen mit endovaskulären Primäreingriffen an den Becken- oder Unterschenkelarterien aufgrund atherosklerotischbedingter Durchblutungsstörung der unteren Extremitäten. Patienten mit einer Mehretagenbeteiligung der PAVK oder einer dokumentierten Ablehnung wurden von der Studie ausgeschlossen. Es wurden also extreme Phänotypen der Atherosklerose, mit dominanter, klinisch relevanter Ausprägung an den Becken- oder Unterschenkelarterien in die Studie eingeschlossen.

4.4 Datenerhebung

Die Studie wurde von der schweizerischen Ethikkommission in Bern am 12.06.2018 genehmigt. Alle eingeschlossenen Patienten seit dem 01.10.2015 hatten mittels Einverständniserklärung («general informed consent») der Datenanalyse zugestimmt. Für Patienten aus dem Zeitraum von 2000 bis zur Einführung des «general informed consent» am 01.10.2015 wurde seitens Ethikkommission die Vorlage einer schriftlichen Einverständniserklärung erlassen. Alle klinischen Daten wurden von der klinikinternen Datenbank Clinic WinData (CWD, E&L medical systems GmbH, Erlangen, Deutschland) und der elektronischen Patientenakte (i-pdos, CompuGroup Medical Schweiz AG, Bern, Schweiz) über die Patientenidentifikationsnummer (PID) extrahiert. Die Laboraten wurden aus dem Laborsystem (ixserv, ix.mid Software Technologie

GmbH, Köln, Deutschland) bezogen. Der Export und die Codierung erfolgte via Clinical Data Warehouse (CDWH), welches vom Insel Data Science Center (IDSC) der Insel Gruppe AG zur Verfügung gestellt wurde. Damit konnte gewährleistet werden, dass nur Daten von Patienten mit gültigen Einwilligungen exportiert wurden. Die Daten wurden in Dateiformaten wie csv und anderen eigenen Formaten (z.B. Stata) zur Verfügung gestellt. Sämtliche Patientendaten wurden verschlüsselt gemäss den Bedingungen des Schweizerischen Humanforschungsgesetzes (HFG) und in einer HFG-konformen, gesicherten, elektronischen Datenbank (SharePoint, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) bereitgestellt und über die Clinical Trial Investigation Unit (CTU) der Universität Bern abgespeichert. Auf diese hatten nur autorisierte Study Nurses und am Projekt beteiligte Ärzte der Abteilung für Angiologie mit GCP-Zertifikat Zugriff. Die Clinical Investigation Unit (CIU) der Abteilung für Angiologie gewährleistete das Datenmanagement und die Qualität der in der Datenbank dokumentierten Informationen. Der Schlüssel für die Liste mit den Studien-PID's befand sich in der CIU und war nur der Studienleitung zugänglich. Bei Rückzug der Einverständniserklärung wurden die Daten nicht mehr berücksichtigt.

Die Daten beinhalteten Alter, Geschlecht, Raucherstatus, arterielle Hypertonie, BMI, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, renale Insuffizienz und C-reaktives Protein als Surrogatparameter für Entzündung. Rauchen wurde als anamnestischer oder dokumentierter Tabakkonsum ≥ 1 packyear definiert – was gleichermassen für aktuelle aber auch ehemalige Raucher massgebend war. Arterielle Hypertonie wurde definiert für einen systolischen Blutdruck >140 mmHg und/oder diastolischen Blutdruck von >90 mmHg [86]. Eine bestehende antihypertensive Therapie wurde ebenfalls als Bestätigung einer arteriellen Hypertonie gewertet. Für Übergewicht wurde ein Body-Mass-Index (BMI) von 25 bis <30 und für Adipositas wurde ein BMI ≥ 30 kg/m² festgelegt [103, 104]. Dyslipidämie wurde bei einem Total-Cholesterin-Wert >5 mmol/l, einem HDL (high-density Lipoprotein)-Cholesterinwert <1 mmol/l, einem Triglyzerid-Wert >2 mmol/l oder bei einem LDL-Cholesterinwert >3.35 mmol/l, unabhängig von einer bestehenden oder nicht-bestehenden lipidsenkenden Therapie, angenommen [105, 106]. Diabetes mellitus wurde für einen HbA_{1c} (glykiertes Hämoglobin)-Wert >6.0 % bzw. bei etablierter antidiabetischer Therapie definiert [107]. Für eine renale Insuffizienz

wurde ein eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)-Grenzwert <60 ml/min per 1.73m^2 festgelegt, welches einem CKD (chronic kidney disease) von mind. Stadium 3 entspricht [108]. Es wurden Laborwerte im Zeitfenster von ± 30 Tagen vor oder nach der Intervention berücksichtigt.

4.5 Statistik und Methodik

Die Daten wurden mit Unterstützung von Dr. Armando Lenz, Senior Statistiker der Clinical Trials Unit (CTU) der Universität Bern ausgewertet. Für die Statistik wurden Daten von 637 Patienten ausgewertet, 351 (55%) mit proximalem Atherosklerosebefallsmuster (Beckenarterien) und 286 (45%) mit distalem Atherosklerosebefallsmuster (Unterschenkelarterien). Die Analysen wurden mit dem Statistikprogramm R (Version 3.5.0; 2018 R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 21 Austria) durchgeführt. Die deskriptiven Tabellen wurden mittels dem Statistikprogramm Stata (Version 14, StataCorp LLC, Texas, USA) erstellt.

4.5.1 Validation

Die Daten wurden mittels Prüfung der Anzahl fehlender Werte und von möglichen Ausreißern validiert. Bis auf die Ausnahme eines einzigen unrealistischen HDL-Wertes, haben sich alle Werte in einem realistischen Bereich präsentiert. Es wurde entschieden, dass alle Variablen mit mehr als 30% fehlenden Werten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Somit konnten die CRP-Werte für die Analyse nicht berücksichtigt werden.

4.5.2 Statistische Analyse

Wie im letzten Abschnitt erwähnt, wurden Variablen mit mehr als 30% an fehlenden Werten aus der Analyse ausgeschlossen. Alle anderen fehlenden Werte wurden unter Verwendung der bestehenden Werte für die verschiedenen Variablen imputiert (Software package 'mice' for multiple imputation für 'R') [109]. Zudem wurde aufgrund starker Korrelation innerhalb der Cholesterinvariablen die Entscheidung getroffen, nur HDL und LDL in die Analysen einfließen zu lassen und den totalen Cholesterinwert nicht zu berücksichtigen. Das LDL wurde mittels Friedewald Formel aus dem Totalcholesterin-, HDL- und Triglyzeridwert berechnet [110]. Die eGFR wurde mittels Kreatinin, Alter und Geschlecht bestimmt [111]. In einem multiplen logistischen Regressionsmodell

wurde der Einfluss unabhängiger Risikofaktoren auf das Verteilungsmuster der Atherosklerose (abhängige Variable) untersucht. Mittels backward elimination wurde eine weitere Variablen-Selektion durchgeführt, basierend auf den p-Werten der von Li *et al.* beschriebenen *Likelihood*-Methode [112]. Bei einem p-Wert von 0.2 wurde die Variable weiterhin im Modell berücksichtigt. Das initiale Modell enthielt sämtliche Variablen, bestehend aus Gruppe, Geschlecht, Alter, BMI, Diabetes, arterielle Hypertonie, Raucherstatus, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Krankheit, Dyslipidämie, Triglyzeride, HDL, LDL, HbA_{1c} und der berechneten eGFR. Nach backward elimination ergab sich folgendes Variablen-Modell: Geschlecht, Alter, Diabetes, arterielle Hypertonie, Raucherstatus, Dyslipidämie, Triglyzeride, LDL, HbA_{1c} und eGFR. Für die primäre Analyse wurden die Laborwerte innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention berücksichtigt. Für die Subgruppenanalyse wurden die Parameter Diabetes, Geschlecht und Raucherstatus ausgewählt. Die Parameter wurden in ihre entsprechenden einzelnen Kategorien aufgeteilt (Geschlecht, aktiver-, ehemaliger oder Nie-Raucher, Diabetiker oder Nicht-Diabetiker). Es erfolgte für jedes einzelne Datenset das gleiche Vorgehen wie bereits oben beschrieben. Die Resultate sollten für jede Subgruppe einzeln interpretiert werden. Demnach kann mit dieser Analyse kein abschliessender Schluss über den Einfluss eines einzelnen Risikofaktors auf das Verteilungsmuster gezogen werden. Zur Kontrolle der Ergebnisse wurden 3 Sensitivitätsanalysen durchgeführt: 1. gleiches Variablenmodell wie oben beschrieben, aber mit Laborwerten von +/- 180 Tagen der Intervention, 2. gleiches Variablenmodell wie bei der primären Analyse, aber mit ausschliesslich vorhandenen Fällen, 3. «Backwards selection model» basierend auf den kompletten Datensätzen.

Für kontinuierliche Variablen sind die Daten der Patienten als Mittelwert +/- Standardabweichung und für kategoriale Variablen als Zahl mit Prozentangabe dargestellt. Die Resultate werden als Odds Ratio (OR) mit 95% Vertrauensintervall (CI) angegeben. Für einen statistisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen gilt ein P-Wert <0.05.

Tabelle 1. Patientencharakteristika

Parameter	Total (N=637)		Proximal (N=351)		Distal (N=286)		Mittelwertdifferenz oder Risikodifferenz (95% CI)	P-Wert
	N	Mittelwert \pm SD oder N (%)	N	Mittelwert \pm SD oder N (%)	N	Mittelwert \pm SD oder N (%)		
Alter	637	68.6 \pm 12.5	351	64.3 \pm 11.8	286	73.9 \pm 11.2	-9.6 (-11.4 to -7.82)	<0.001
Geschlecht (Frauen)	637	185 (29.0%)	351	123 (35.0%)	286	62 (21.7%)	0.134 (0.065 to 0.203)	<0.001
Arterielle Hypertonie	631	514 (81.5%)	346	267 (77.2%)	285	247 (86.7%)	-0.095 (-0.154 to -0.036)	0.003
Raucherstatus	631		347		284			<0.001
Nieraucher		208 (33.0%)		52 (15.0%)		156 (54.9%)	-0.399 (-0.468 to -0.330)	
Vormaliger Raucher		169 (26.8%)		93 (26.8%)		76 (26.8%)	0.000 (-0.069 to 0.070)	
Aktiver Raucher		254 (40.3%)		202 (58.2%)		52 (18.3%)	0.399 (0.330 to 0.468)	
Body Mass Index (kg/m ²)	595	26.4 \pm 4.84	325	26.0 \pm 4.56	270	27.0 \pm 5.10	-0.999 (-1.78 to -0.220)	0.012
Dislipidämie	620	424 (68.4%)	335	237 (70.7%)	285	187 (65.6%)	0.051 (-0.022 to 0.125)	0.19
Diabetes	633	247 (39.0%)	348	72 (20.7%)	285	175 (61.4%)	-0.407 (-0.478 to -0.336)	<0.001
Koronare Herzkrankheit	635	234 (36.9%)	349	110 (31.5%)	286	124 (43.4%)	-0.118 (-0.194 to -0.043)	0.002
Cerebrovaskuläre Insuffizienz	636	89 (14.0%)	350	41 (11.7%)	286	48 (16.8%)	-0.051 (-0.106 to 0.004)	0.08
Laborwerte innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention								
Gesamtcholesterin (mmol/l)	507	4.65 \pm 1.24	289	4.95 \pm 1.25	218	4.26 \pm 1.11	0.696 (0.486 to 0.906)	<0.001
LDL-Cholesterin (mmol/l)	496	2.57 \pm 1.04	281	2.77 \pm 1.11	215	2.32 \pm 0.880	0.454 (0.274 to 0.635)	<0.001
HDL-Cholesterin (mmol/l)	532	1.25 \pm 0.391	313	1.30 \pm 0.401	219	1.18 \pm 0.367	0.118 (0.051 to 0.185)	<0.001
Triglyceride (mmol/l)	508	1.91 \pm 1.19	289	2.06 \pm 1.34	219	1.72 \pm 0.922	0.344 (0.136 to 0.551)	0.001
HbA1c (%)	525	6.22 \pm 1.40	294	5.90 \pm 1.13	231	6.64 \pm 1.58	-0.738 (-0.971 to -0.505)	<0.001
Creatinin (umol/l)	635	108 \pm 88.2	349	91.3 \pm 64.8	286	129 \pm 107	-38.2 (-51.7 to -24.7)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	635	70.8 \pm 27.1	349	79.2 \pm 24.2	286	60.6 \pm 26.9	18.7 (14.7 to 22.7)	<0.001
C-reaktives Protein (mg/dl)	272	42.1 \pm 52.9	95	25.2 \pm 33.6	177	51.2 \pm 58.8	-26.0 (-38.9 to -13.1)	<0.001

Fortsetzung Tabelle 1. Patientencharakteristika

Laborwerte innerhalb von 180 Tagen vor oder nach der Intervention										
Gesamtcholesterin (mmol/l)	527	4.63 ± 1.25	296	4.95 ± 1.26	231	4.22 ± 1.12	0.735 (0.528 to 0.942)	<0.001		
LDL-Cholesterin (mmol/l)	511	2.56 ± 1.07	284	2.78 ± 1.14	227	2.27 ± 0.899	0.515 (0.334 to 0.697)	<0.001		
HDL-Cholesterin (mmol/l)	550	1.26 ± 0.416	321	1.32 ± 0.433	229	1.19 ± 0.381	0.130 (0.060 to 0.200)	<0.001		
Triglyceride (mmol/l)	528	1.92 ± 1.22	296	2.06 ± 1.33	232	1.75 ± 1.03	0.311 (0.102 to 0.519)	0.004		
HbA1c (%)	533	6.22 ± 1.41	301	5.89 ± 1.13	232	6.66 ± 1.60	-0.778 (-1.01 to -0.545)	<0.001		
Creatinin (umol/l)	629	109 ± 88.4	348	91.4 ± 64.9	281	130 ± 107	-38.6 (-52.2 to -25.0)	<0.001		
eGFR (ml/min/1.73m ²)	629	70.8 ± 27.1	348	79.2 ± 24.2	281	60.4 ± 26.9	18.8 (14.8 to 22.8)	<0.001		
C-reaktives Protein (mg/dl)=	316	41.0 ± 52.2	130	27.5 ± 36.0	186	50.4 ± 59.4	-22.9 (-34.4 to -11.4)	<0.001		

LDL-Cholesterin: low-density Lipoprotein Cholesterin, HDL-Cholesterin: high-density Lipoprotein Cholesterin, HbA1c: glykisiertes Hämoglobin, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

5 Resultate

5.1 Deskriptive Tabelle

Es konnten insgesamt 637 primäre endovaskuläre Interventionen, ausschliesslich an den proximalen oder den distalen Extremitätenarterien durchgeführt, identifiziert werden. Davon waren 351 (55%) Interventionen an den proximalen Gefässen (iliakal) und 286 (45%) an den distalen Gefässen (krural) der unteren Extremitäten. Aus der deskriptiven Tabelle (Abbildung 1) ist ersichtlich, dass sich innerhalb dieser beiden Gruppen praktisch alle Risikofaktoren unterscheiden. In der Gruppe der proximalen Läsionen sind eher jüngere (Durchschnittsalter 64 Jahre) und vor allem mehr weibliche Patienten. Zudem spielt der aktive Nikotinkonsum eine wesentliche Rolle. In der Gruppe der distalen Läsionen zeigen sich gehäuft ältere (Durchschnittsalter 74 Jahre) Patienten. Es kommen zudem mehr Patienten mit Übergewicht, Diabetes, arterieller Hypertonie und koronarer Herzkrankheit (Abbildung 1) vor. Bei den Laborparametern zeigen sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es wurden alle Laborwerte ausser das CRP berücksichtigt. Hohe HDL-, LDL- und Triglyzeridwerte kommen vorwiegend bei Patienten mit proximalen Läsionen vor. Hingegen können bei den Patienten mit distalen Läsionen höhere HbA_{1c}- und Kreatininwerte beobachtet werden (Abbildung 1).

5.2 Hauptanalyse

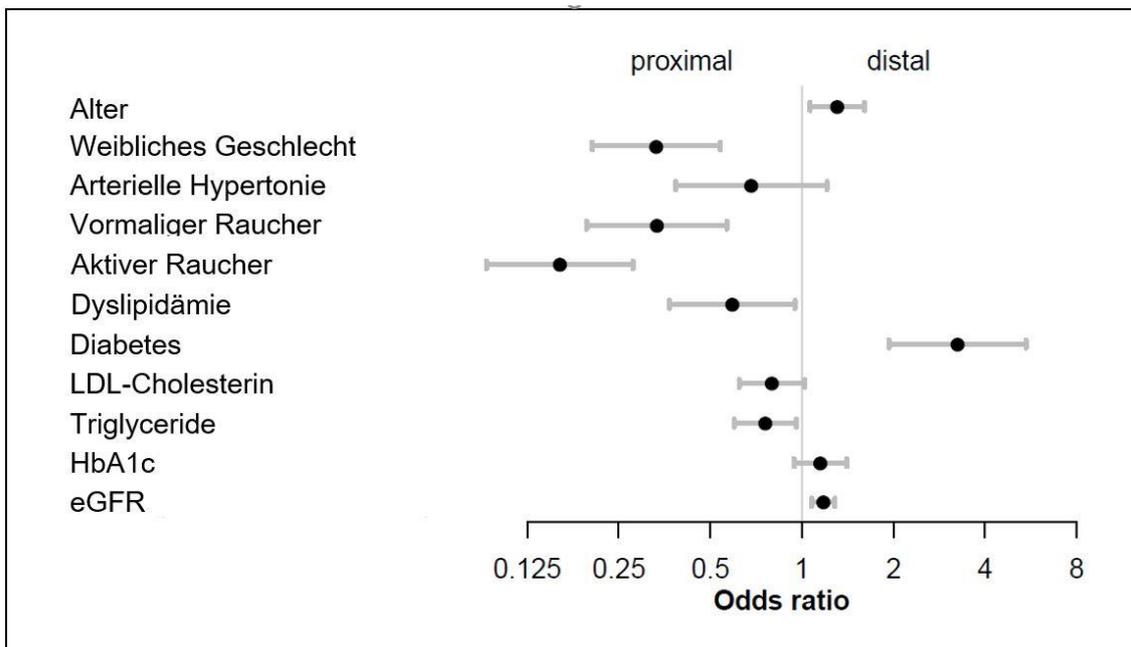
In der Hauptanalyse zeigt sich eine Assoziation von höherem Alter, Diabetes mellitus und einer niedrigen eGFR mit distalem Atherosklerosebefall. Bei den proximalen Läsionen kann eine Assoziation mit weiblichem Geschlecht, persistierendem bzw. vormaligem Nikotinkonsum, Dyslipidämie und hohen Triglyzeridwerten beobachtet werden (Tabelle 2, Abbildung 1). Die weiteren Variablen dieser Studie sind entweder im Rahmen der Selektion aus dem finalen Datenmodell gefallen oder aufgrund fehlender Signifikanz nicht berücksichtigt, bzw. als nicht aussagekräftig bezüglich der Verteilung der Atherosklerose eingestuft worden.

Tabelle 2. Odds ratios der Risikofaktoren für die Atheroskleroseverteilung

Risikofaktoren	Odds ratio (95% CI)	P-Wert
Alter	1.31 (1.06 to 1.61)	0.011
Weibliches Geschlecht	0.33 (0.20 to 0.54)	<0.001
Arterielle Hypertonie	0.68 (0.38 to 1.21)	0.19
Vormaliger Raucher	0.33 (0.20 to 0.57)	<0.001
Aktiver Raucher	0.16 (0.09 to 0.28)	<0.001
Dyslipidämie	0.59 (0.37 to 0.95)	0.029
Diabetes	3.25 (1.93 to 5.46)	<0.001
LDL-Cholesterin	0.80 (0.62 to 1.02)	0.07
Triglyceride	0.76 (0.60 to 0.96)	0.021
HbA1c	1.15 (0.94 to 1.40)	0.16
eGFR	1.18 (1.08 to 1.28)	<0.001

Die Odds ratios wurden mittels dem finalen Variablen-Datenmodell und den Laborwerten innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention berechnet. LDL-Cholesterin: low-density Lipoprotein Cholesterin, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abbildung 1. Graphische Darstellung der Tabelle 2



5.3 Subgruppenanalyse

Für die Subgruppenanalyse wurden die Variablen Geschlecht, Nikotinkonsum und Diabetes ausgewählt. Diese Analyse dient dazu, die Risikofaktoren und deren Auswirkungen auf das Verteilungsmuster der Atherosklerose innerhalb einer dieser Subgruppen genauer untersuchen zu können.

5.3.1 Geschlecht

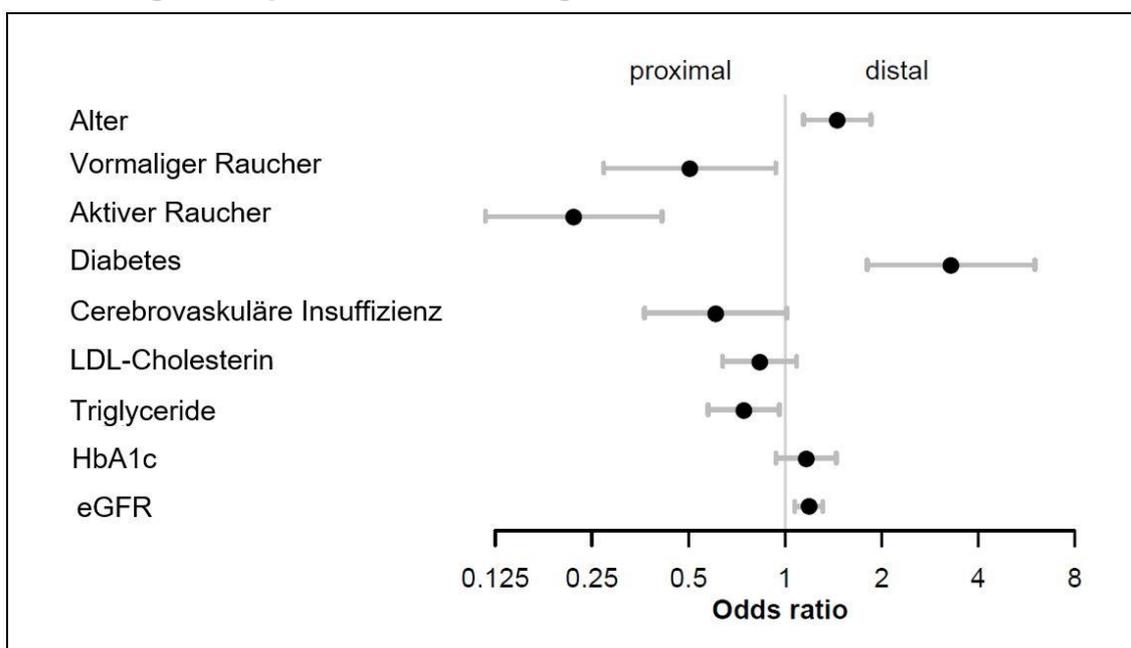
In die Studie sind 185 weibliche Patientinnen und 452 männliche Patienten eingeschlossen worden. Bei den Männern gibt es fast gleich viele proximale wie distale Befallsmuster. Es zeigt sich eine Assoziation von persistierendem bzw. vormaligem Nikotinkonsum und Patienten mit hohen Triglyzeridwerten mit einem proximalen Befall. Fortgeschrittenes Alter, Diabetes und niedrige eGFR-Werte werden hingegen eher bei einem distalen Befall gesehen (Tabelle 3, Abbildung 2).

Tabelle 3. Odds ratios der Risikofaktoren für die Atheroskleroseverteilung beim männlichen Geschlecht

Risikofaktoren	Odds ratio (95% CI)	P-Wert
Alter	1.45 (1.14 to 1.85)	0.002
Vormaliger Raucher	0.50 (0.27 to 0.94)	0.030
Aktiver Raucher	0.22 (0.12 to 0.41)	<0.001
Diabetes	3.29 (1.80 to 6.01)	<0.001
Cerebrovaskuläre Insuffizienz	0.61 (0.36 to 1.01)	0.06
LDL-Cholesterin	0.83 (0.64 to 1.09)	0.18
Triglyceride	0.74 (0.58 to 0.96)	0.022
HbA1c	1.16 (0.94 to 1.44)	0.17
eGFR	1.19 (1.07 to 1.31)	<0.001

Die Odds ratios wurden mittels dem finalen Variablen-Datenmodell und den Laborwerten innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention berechnet. LDL-Cholesterin: low-density Lipoprotein, HbA1c: glykiertes Hämoglobin, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abbildung 2. Graphische Darstellung der Tabelle 3



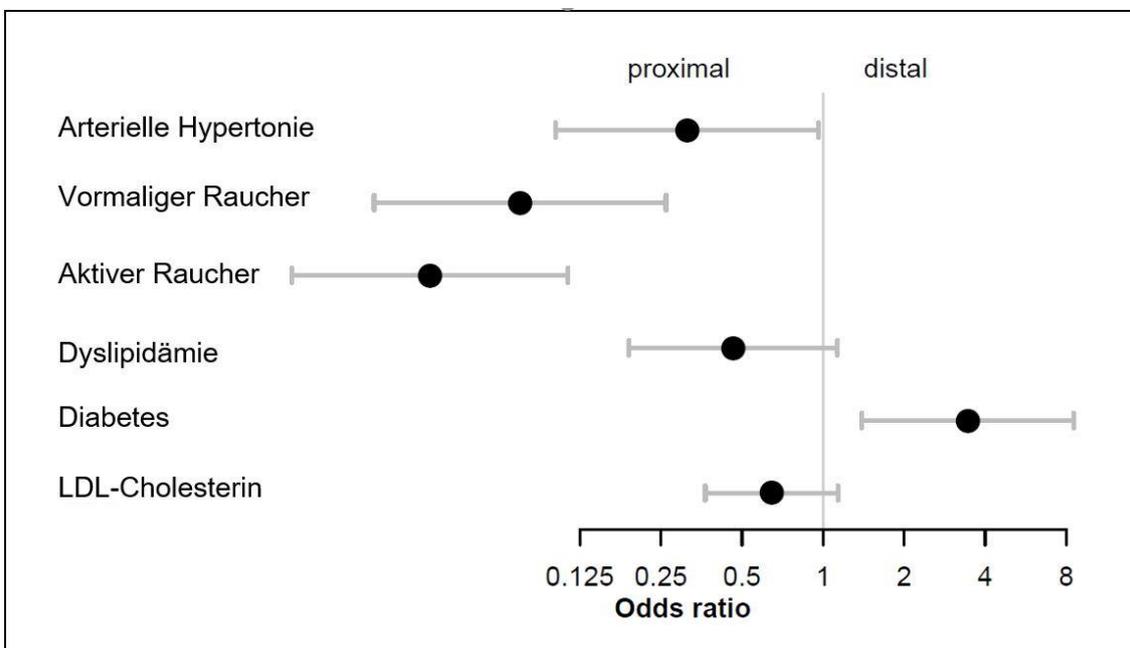
Bei den Frauen kommt proximale Atherosklerose deutlich häufiger vor als distale. Es zeigt sich zudem, dass Raucherinnen bzw. ehemalige Raucherinnen oder Frauen mit arterieller Hypertonie eine starke Assoziation mit einem proximalen Befall aufweisen. Bei Diabetikerinnen kann eine starke Assoziation mit einem distalen Befall beobachtet werden (Tabelle 6, Abbildung 5).

Tabelle 4. Odds ratios der Risikofaktoren für die Atheroskleroseverteilung beim weiblichen Geschlecht

Risikofaktoren	Odds ratio (95% CI)	P-Wert
Arterielle Hypertonie	0.31 (0.10 to 0.96)	0.042
Vormaliger Raucher	0.07 (0.02 to 0.26)	<0.001
Aktiver Raucher	0.03 (0.01 to 0.11)	<0.001
Dyslipidämie	0.46 (0.19 to 1.13)	0.09
Diabetes	3.45 (1.39 to 8.53)	0.008
LDL-Cholesterin	0.64 (0.37 to 1.14)	0.12

Die Odds ratios wurden mittels dem finalen Variablen-Datenmodell und den Laborwerten innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention berechnet. LDL-Cholesterin: low-density Lipoprotein

Abbildung 3. Graphische Darstellung der Tabelle 4



5.3.2 Nikotinkonsum

Rund 40% (254) der Patienten in dieser Studie sind Raucher. 27% (169) haben früher einmal geraucht und 33% (208) haben nie geraucht. Von 6 Patienten gibt

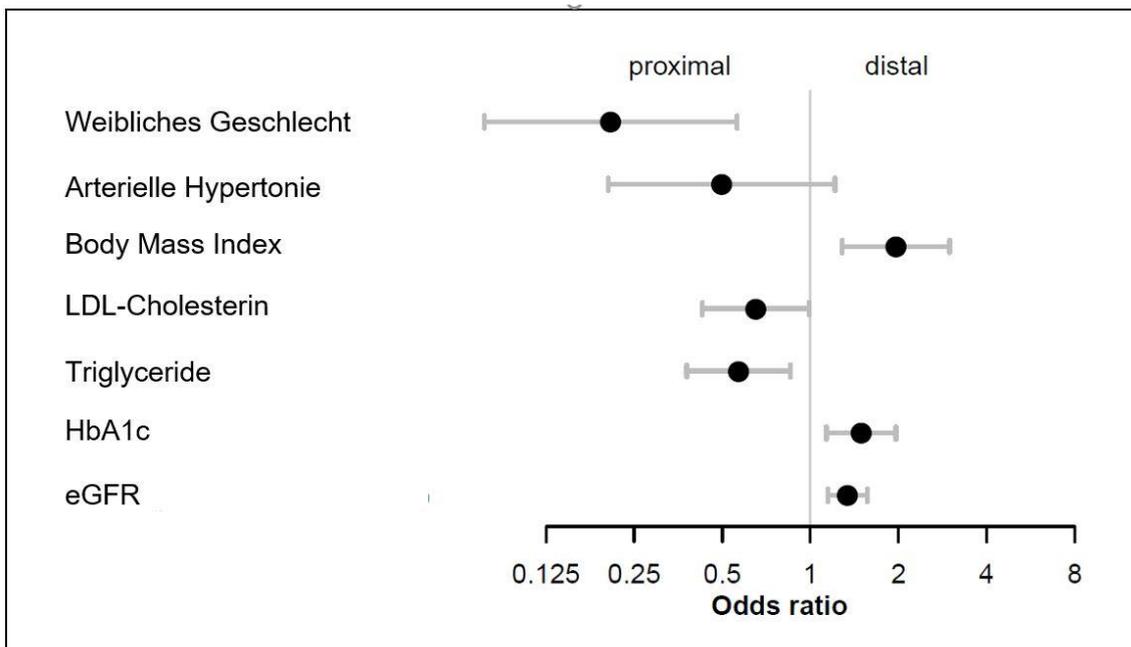
es keine Angaben. Bei den Rauchern findet man viermal häufiger einen proximalen als einen distalen Befall. Zudem ist bei den Rauchern fast jeder Risikofaktor assoziiert mit einem bestimmten Atheroskleroseverteilungsmuster. BMI, HbA_{1c} und tiefe eGFR-Werte sind mit einem distalen Befall assoziiert. Weibliches Geschlecht, arterielle Hypertonie und hohe LDL-Werte präsentieren sich hingegen eher mit einem proximalen Befall (Tabelle 7, Abbildung 6).

Tabelle 5. Odds ratios der Risikofaktoren für die Atheroskleroseverteilung bei aktiven Rauchern

Risikofaktoren	Odds ratio (95% CI)	P-Wert
Weibliches Geschlecht	0.21 (0.08 to 0.56)	0.002
Arterielle Hypertonie	0.50 (0.20 to 1.21)	0.12
Body Mass Index	1.96 (1.29 to 2.99)	0.002
LDL-Cholesterin	0.65 (0.43 to 0.99)	0.045
Triglyceride	0.57 (0.38 to 0.85)	0.007
HbA _{1c}	1.49 (1.13 to 1.96)	0.004
eGFR	1.34 (1.15 to 1.56)	<0.001

Die Odds ratios wurden mittels dem finalen Variablen-Datenmodell und den Laborwerten innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention berechnet. LDL-Cholesterin: low-density Lipoprotein Cholesterin, HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abbildung 4. Graphische Darstellung der Tabelle 5



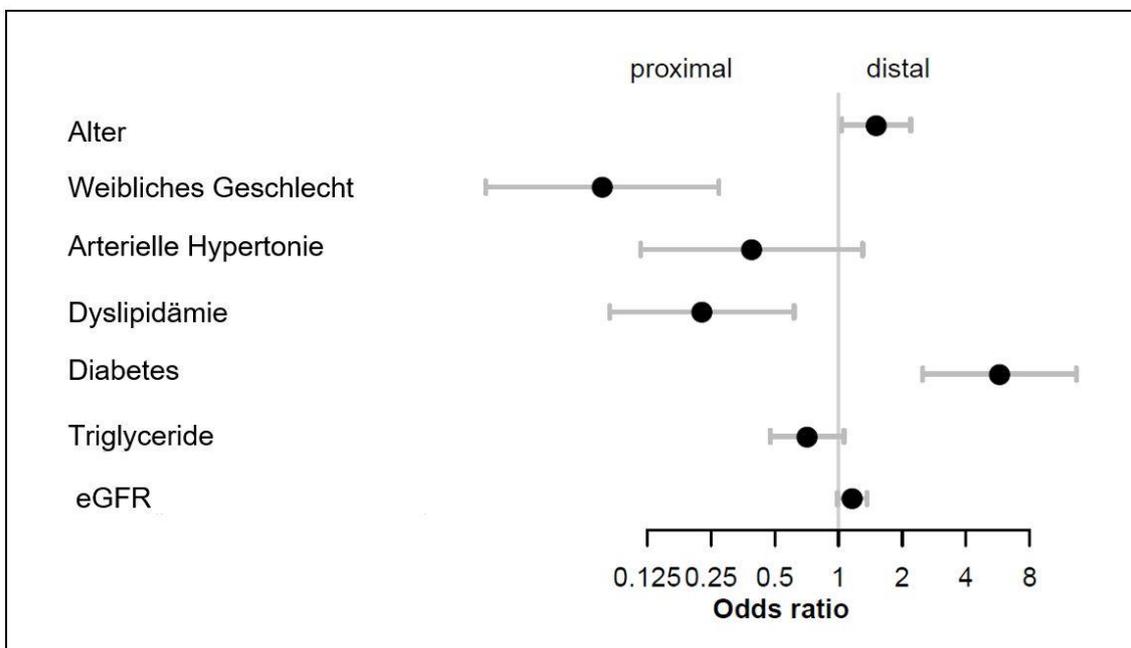
In der Gruppe der Ex-Raucher zeigen sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von proximalen und distalen Befallsmuster. Man findet aber eine Korrelation zwischen Diabetes und fortgeschrittenem Alter mit distalem Befall und weiblichem Geschlecht sowie Dyslipidämie mit proximaler Atherosklerose (Tabelle 8, Abbildung 7).

Tabelle 6. Odds ratios der Risikofaktoren für die Atheroskleroseverteilung bei vormaligen Rauchern

Risikofaktoren	Odds ratio (95% CI)	P-Wert
Alter	1.51 (1.03 to 2.19)	0.033
Weibliches Geschlecht	0.08 (0.02 to 0.27)	<0.001
Arterielle Hypertonie	0.39 (0.12 to 1.30)	0.12
Dyslipidämie	0.23 (0.08 to 0.62)	0.004
Diabetes	5.76 (2.50 to 13.28)	<0.001
Triglyceride	0.71 (0.48 to 1.06)	0.09
eGFR	1.16 (0.99 to 1.36)	0.07

Die Odds ratios wurden mittels dem finalen Variablen-Datenmodell und den Laborwerten innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention berechnet. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abbildung 5. Graphische Darstellung der Tabelle 6



Bei Nie-Rauchern findet man dreimal häufiger distale als proximale Atheroskleroseverteilungsmuster. Ähnlich wie bei den Ex-Rauchern gibt es eine Assoziation zwischen Diabetes und fortgeschrittenem Alter mit einem distalen Befall

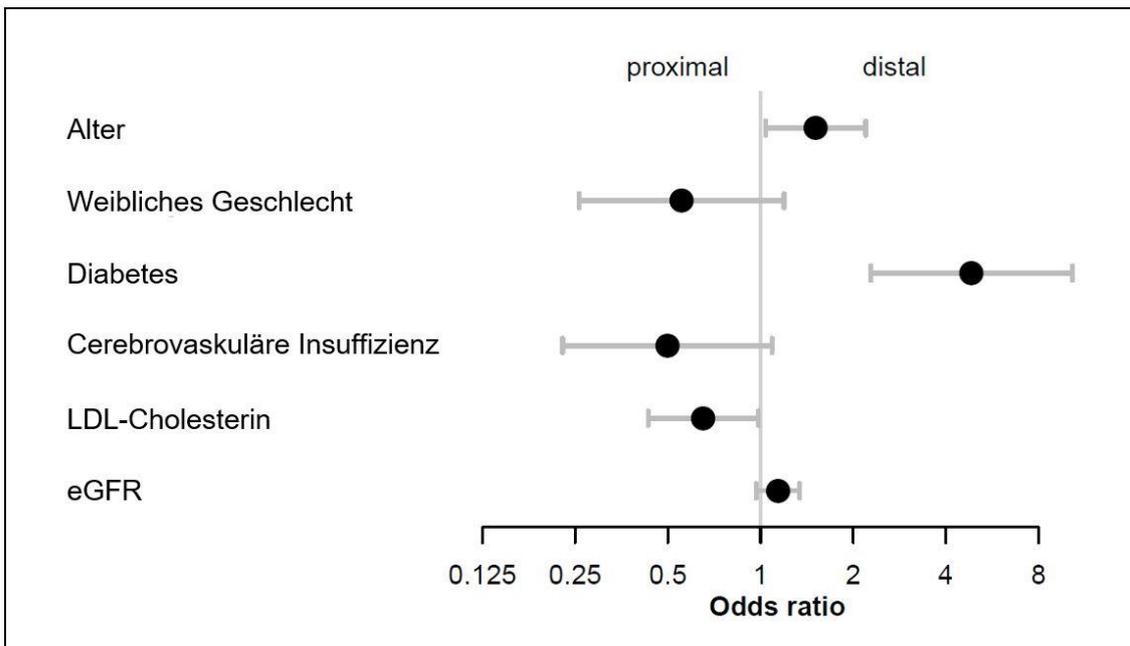
(Tabelle 9, Abbildung 8). Anders als bei den Teilnehmern mit aktivem oder vor-
maligem Nikotinkonsum ist bei fehlendem Nikotinkonsum keine Assoziation von
proximalem Befall mit weiblichem Geschlecht vorhanden.

Tabelle 7. Odds ratios der Risikofaktoren für die Atheroskleroseverteilung bei Nierauchern

Risikofaktoren	Odds ratio (95% CI)	P-Wert
Alter	1.51 (1.04 to 2.20)	0.031
Weibliches Geschlecht	0.55 (0.26 to 1.19)	0.13
Diabetes	4.85 (2.28 to 10.30)	<0.001
Cerebrovaskuläre Insuffizienz	0.50 (0.23 to 1.09)	0.08
LDL-Cholesterin	0.65 (0.43 to 0.98)	0.042
eGFR	1.14 (0.97 to 1.34)	0.12

Die Odds ratios wurden mittels dem finalen Variablen-Datenmodell und den Laborwerten inner-
halb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention berechnet. LDL-Cholesterin: low-density
Lipoprotein Cholesterin, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abbildung 6. Graphische Darstellung der Tabelle 7



5.3.3 Diabetes

Die Studie umfasst total 247 Patienten mit Diabetes und 386 Patienten ohne
Diabetes. Bei 4 Patienten gab es keine Angaben betreffend Diabetesdiagnose
und diese wurden deshalb von der Analyse ausgeschlossen. Bei den Diabeti-

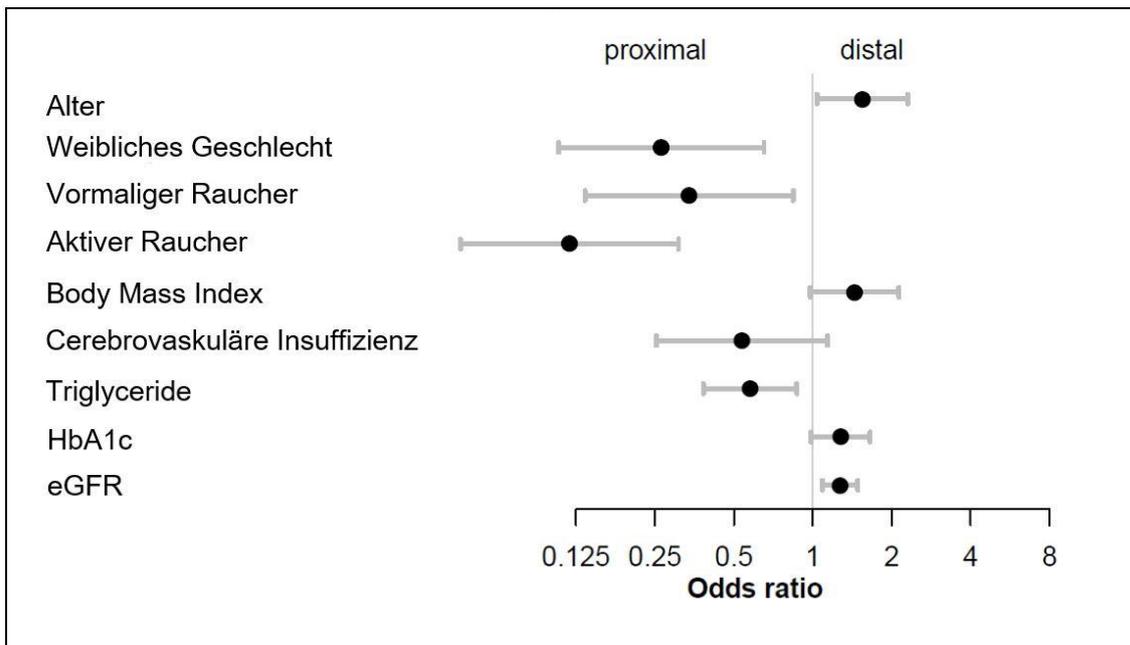
kern kann eine deutlich höhere Prävalenz für ein distales Atheroskleroseverteilungsmuster beobachtet werden: 175 Patienten mit distalem versus 72 Patienten mit proximalem Befall. Bei den Patienten ohne Diabetes präsentiert sich die Situation umgekehrt: 110 Patienten mit distalem versus 276 mit proximalem Befall. In der Gruppe der Diabetiker findet man eine Assoziation von weiblichem Geschlecht, persistierendem bzw. vormaligem Nikotinkonsum und hohen Triglyceridwerten mit einem proximalen Befall. Hingegen korrelieren fortgeschrittenes Alter und die tiefe eGFR mit einem distalen Befall (Tabelle 3, Abbildung 2).

Tabelle 8. Odds ratios der einzelnen Risikofaktoren für die Atheroskleroseverteilung bei Diabetikern

Risikofaktoren	Odds ratio (95% CI)	P-Wert
Alter	1.55 (1.04 to 2.30)	0.032
Weibliches Geschlecht	0.26 (0.11 to 0.65)	0.004
Vormaliger Raucher	0.34 (0.14 to 0.84)	0.020
Aktiver Raucher	0.12 (0.05 to 0.31)	<0.001
Body Mass Index	1.45 (0.98 to 2.13)	0.06
Cerebrovaskuläre Insuffizienz	0.54 (0.25 to 1.14)	0.10
Triglyceride	0.58 (0.38 to 0.87)	0.008
HbA1c	1.28 (0.99 to 1.66)	0.06
eGFR	1.27 (1.09 to 1.49)	0.003

Die Odds ratios wurden mittels dem finalen Variablen-Datenmodell und den Laborwerten innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention berechnet. HbA1c: glykiertes Hämoglobin, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abbildung 7. Graphische Darstellung der Tabelle 8



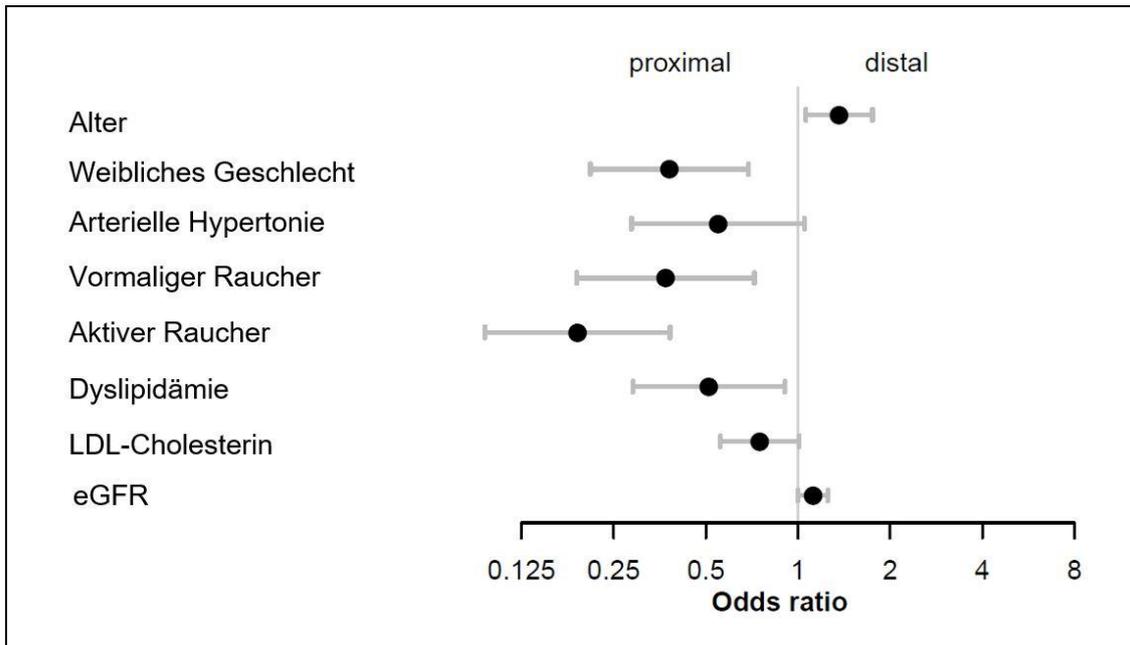
Bei den Patienten ohne Diabetes sind fast alle Risikofaktoren mit einem proximalen Befall assoziiert. Jedoch werden – wie auch in der Gruppe der Diabetiker – das fortgeschrittene Alter und die niedrige eGFR eher mit einem distalen Befall gesehen (Tabelle 4, Abbildung 3).

Tabelle 9. Odds ratios der einzelnen Risikofaktoren für die Atherosklroseverteilung bei Nicht-Diabetikern

Risikofaktoren	Odds ratio (95% CI)	P-Wert
Alter	1.36 (1.06 to 1.75)	0.016
Weibliches Geschlecht	0.38 (0.21 to 0.69)	0.001
Arterielle Hypertonie	0.55 (0.29 to 1.05)	0.07
Vormaliger Raucher	0.37 (0.19 to 0.72)	0.004
Aktiver Raucher	0.19 (0.09 to 0.38)	<0.001
Dyslipidämie	0.51 (0.29 to 0.91)	0.021
LDL-Cholesterin	0.75 (0.56 to 1.01)	0.06
eGFR	1.12 (1.00 to 1.25)	0.050

Die Odds ratios wurden mittels dem finalen Variablen-Datenmodell und den Laborwerten innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Intervention berechnet. LDL-Cholesterin: low-density Lipoprotein, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abbildung 8. Graphische Darstellung der Tabelle 9



Zusammengefasst zeigen sowohl in der Gruppe der Diabetiker wie auch in der Gruppe der Patienten ohne Diabetes die Variablen weibliches Geschlecht und persistierender bzw. vormaliger Nikotinkonsum den stärksten Zusammenhang zum jeweiligen Befallsmuster.

5.4 Sensitivitätsanalyse

Die drei Sensitivitätsanalysen unterstützen die primären Analysen und zeigen eine Übereinstimmung mit den meisten Risikofaktoren. Weibliches Geschlecht, persistierender bzw. vormaliger Nikotinkonsum und auch Dyslipidämie zeigen kongruent eine Assoziation mit einem proximalen Atherosklerosebefallsmuster. Tiefe eGFR-Werte hingegen sind mit einem distalen Befall assoziiert. Bei hohen LDL-Werten kann – wenn auch nur schwach - eine Assoziation zu einem proximalen Befallsmuster gezeigt werden. Die restlichen Variablen unterscheiden sich in den verschiedenen Analysen und somit kann keine relevante Assoziation beschrieben werden.

6 Diskussion

In dieser monozentrischen retrospektiven Kohortenstudie wurden klinische Daten und kardiovaskuläre Risikofaktoren von Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und primärer endovaskulärer Revaskularisation erfasst, um eine mögliche Assoziation für die unterschiedlichen Verteilungsmuster der Atherosklerose proximal (Iliakalarterien) vs. distal (krurale Arterien) zu untersuchen. Dass das Atheroskleroseverteilungsmuster nicht nur phänotypisch interessant ist im Hinblick auf die Assoziation mit diversen Risikofaktoren und somit unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen unterliegen dürfte, sondern auch klinische und prognostische Relevanz besitzt, konnte in der Vergangenheit bereits belegt werden. Im Wesentlichen zeigte sich, dass die Faktoren «weibliches Geschlecht» und «Rauchen» mit einer proximalen, «höheres Alter», «Diabetes mellitus» und «chronische Niereninsuffizienz» mit einer distalen Atherosklerosesegregation assoziiert sind.

Neben der Erkenntnis, dass Patienten mit einer PAVK bereits ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne PAVK haben [113], konnten Criqui et al. im Hinblick auf das Atheroskleroseverteilungsmuster bei Patienten mit Atherosklerose der grossen Arterien ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko unabhängig von anderen Risikofaktoren feststellen. Als grosse Arterien wurden in dieser Studie alle supramalleolären Arterien der unteren Extremitäten bezeichnet. Isolierte PAVK der inframalleolären, kleinen Gefässe zeigte keinen Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität [114]. Eine Studie von Aboyans et al. untersuchte die Prognose von Patienten mit PAVK bei unterschiedlichem Atheroskleroseverteilungsmuster. Die Unterteilung in dieser Studie erfolgte in proximale (aorto-iliakal) und distale (femoro-infragenikulär) Gefässe. Es zeigte sich, dass distale Atherosklerose zwar öfters zu kritischen Beinischämien und Amputationen führen, jedoch die Patienten mit proximaler Atherosklerose ein deutlich schlechteres Outcome in Bezug auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse haben [115].

Eine der stärksten Assoziationen für proximale Atherosklerose hatte in unserer Studie der Faktor «weibliches Geschlecht». Trotz steigendem Bewusstsein für PAVK als prognostische Markererkrankung für kardiovaskuläre Komplikationen

ist diese gerade bei Frauen deutlich unterdiagnostiziert und zu wenig untersucht. Die Schwierigkeit der rechtzeitigen Erkennung und Behandlung dieser Erkrankung liegt u.a. darin, dass die Krankheit häufig einen asymptomatischen oder atypischen Verlauf zeigt [116]. Die Mehrheit der Patienten haben keine für die Krankheit typischen Claudicationsbeschwerden [117]. Eine asymptomatische PAVK liegt bei einem ABI < 0.90 , aber ohne typische belastungsabhängige Schmerzen in den Beinen vor [118, 119]. In der Women Health and Aging Studie (WHAS) hatten PAVK Patientinnen mit einem ABI < 0.90 keine belastungsabhängigen Schmerzen in den Beinen [120]. Es ist bekannt, dass asymptomatische Verläufe deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommen (13 vs. 9%) [121]. Wenn Frauen wegen einer symptomatischen PAVK einen Arzt konsultieren, sind die Krankheitsbilder meist bereits komplex (multisegmentaler Atherosklerosebefall) oder schon deutlich fortgeschritten (bis hin zur kritischen Beinischämie) [121, 122]. Dies begünstigt die höheren Mortalitätsraten und das ungünstige Outcome von Frauen [116]. Eine wichtige Rolle für die Entwicklung einer PAVK bei Frauen dürfte die im Alter abnehmende Konzentration an Östrogenen sein [123]. Östrogene haben gefäßprotektive Eigenschaften; sie führen zur Förderung von Vasodilatation, haben antioxidative Eigenschaften und fördern die Erholung nach vaskulären Verletzungen mittels Reduktion von zytokin-induzierter Entzündung [123]. Zudem erhöhen Östrogene das HDL und senken das LDL [123]. Weitere mögliche Risikofaktoren von Frauen für eine PAVK sind vaskuläre Komplikationen in der Schwangerschaft (bspw. Präeklampsie) und Erkrankungen mit höherer Prävalenz bei Frauen wie Hypothyreoidismus und Osteoporose [124-128].

Eine ähnlich starke Assoziation mit einem proximalen Befall wie beim weiblichen Geschlecht zeigte der persistierende oder vormalige Nikotinkonsum. In einer kürzlich erschienenen Kohortenstudie von Ding et al. wurde die Assoziation von sämtlichen Parametern (pack-years, Dauer, Intensität) von Rauchen zu kardiovaskulären Erkrankungen untersucht [129]. Es zeigte sich, dass jegliche Form von Rauchen die deutlich stärkere Assoziation mit PAVK im Vergleich zu den sonstigen kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit und Stroke zeigte [129]. Verglichen mit Nicht-Rauchern hatten Raucher mit mehr als 40 pack years ein fast vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PAVK.

Im Vergleich war bei koronarer Herzkrankheit die Hazard Ratio bei 2.1, bei Stroke 1.8 [129]. Fast identische Verhältnisse zeigten sich, wenn Dauer und Intensität des Nikotinkonsums separat untersucht wurden [129]. Ein Rauchstopp zeigte innerhalb der drei kardiovaskulären Erkrankungen die grösste Risikoreduktion für PAVK. Verglichen mit Rauchern, zeigten die Menschen mit einem Rauchstopp nach fünf bis neun Jahren noch eine Hazard Ratio von 0.4, bei koronaren Herzkrankheiten und für Stroke war die Hazard-Ratio 0.6-0.7 [129]. Weitere Untersuchungen zeigten, dass ein vormaliger Nikotinkonsum trotz langjährigem Rauchstopp immer noch zu einer erhöhten Inzidenz von PAVK führte. So hatten ehemalige Raucher erst nach einem Rauchstopp von über 30 Jahren die gleiche Inzidenz für die Entwicklung einer PAVK wie Nie-Raucher [129]. Diese Resultate machen deutlich, wie wichtig die Prävention und der frühe Rauchstopp in Bezug auf die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung – insbesondere einer PAVK - sind.

Neben weiblichem Geschlecht und Nikotinkonsum begünstigen auch hohe Triglyzeridwerte einen proximalen Befall. Eine mit einem distalen Befall bedeutende Assoziation konnte bei den Diabetikern und bei nierenkranken Patienten festgestellt werden. Im Durchschnitt waren Patienten mit distaler Atheroskleroseverteilung älter als Patienten mit proximaler Atherosklerose. Bei den anderen Lipoproteinen, dem BMI und auch der arteriellen Hypertonie konnte kein Effekt auf das Verteilungsmuster gezeigt werden. Diese Resultate der primären Analyse konnten mit den Subgruppenanalysen grösstenteils bestätigt werden. Ausnahmen davon waren einzig die Feststellungen, dass erhöhte Triglyzeridwerte bei Frauen und Nicht-Diabetikerin keinen Einfluss auf das Verteilungsmuster zeigten, dass in der Gruppe der Nie-Raucher die Assoziation mit dem Geschlecht und einer chronischen Niereninsuffizienz weniger ausgeprägt ausfiel, und dass bei Frauen die arterielle Hypertonie eher proximale Atherosklerose begünstigte.

Auch andere Studien konnten eine Assoziation von weiblichem Geschlecht [130, 131], Rauchen [115, 130, 132] und Dyslipidämien [130] mit einem proximalen Atherosklerosebefallsmuster ausmachen. Diabetes mellitus, fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht und chronische Niereninsuffizienz zeigten

eine Assoziation mit distaler Atherosklerose [115, 130, 132]. Unterschiede erklären sich möglicherweise durch die verschiedenen Studiendesigns. In zwei all-comer Studien wurde beim weiblichen Geschlecht - im Gegensatz zu unserer Studie - eine femoro-popliteale und keine proximale aorto-iliakale Atheroskleroseexpression beobachtet [122, 132]. Letztere schloss darüber hinaus nur Patienten mit chronisch kritischer Extremitätenischämie ein. Eine weitere all-comer Studie von Chen et al. zeigte eine Assoziation von koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit und arterieller Hypertonie mit einem proximalen Befall [130], was wir in unserer Studie weder bestätigen noch widerlegen konnten. Die Hauptlimitation der oben erwähnten Studien bestand darin, dass die Prädilektionsstellen der Atherosklerose lediglich mittels sonographischer cw-Doppler Untersuchung untersucht wurden. Diese Untersuchungsmethode ermöglicht keine direkte bildliche Darstellung der Atherosklerose und ihrer Verteilung, im Gegensatz zu der von uns verwendeten Angiographie beziehungsweise Duplexsonographie [130, 133]. Weitere Limitationen bestanden in einer inkonsistenten Klassifikation der verschiedenen Lokalisationen und in der Berücksichtigung von Mehretagenbeteiligungen der Atherosklerose [10, 115, 122, 130-136]. Einige Studien definierten «aortoiliakal» als «proximal» und «femoro-popliteal» und «krural» als distal [115, 131]. Andere definierten Arterien oberhalb des Knies als «proximal» [137]. Bei Chen et al. wurden die A. femoralis communis als «proximal» und die A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis als «distal» bezeichnet [130]. In unserer Studie wurden demgegenüber nicht nur eine direkte angiographische Bildgebung für die Diagnostik der Prädilektionsstellen benutzt und Patienten mit Mehretagenbeteiligung ausgeschlossen, sondern wir haben uns auch gegen ein all-comer Design und ganz bewusst für die Wahl von extremen Phänotypen von atherosklerotischem Befallsmuster (dominante Atherosklerose an iliakalen Arterien vs. dominante Atherosklerose an kruralen Arterien) entschieden, um eine bessere Diskriminierung der Einflussfaktoren auf das Atheroskleroseverteilungsmuster zu gewährleisten, um bereits geringere Effektstärken detektieren zu können und um den Einfluss von Confoundern zu minimieren. Zudem flossen nur Patienten mit solchen atherosklerotischen Veränderungen in die Studie ein, welche auch eine klinische Relevanz hatten im Sinne einer Indikation zur endovaskulären Rekanalisation.

Wie einzelne Risikofaktoren das entsprechende Befallsmuster begünstigen, ist unklar. Diverse Studien vermuten, dass dies mit den verschiedenen anatomischen Unterschieden der Arterien zusammenhängt [132, 138]. Die iliakalen Gefässe sind elastische Arterien, wohingegen die femoro-poplitealen und die kruralen Gefässe vermehrt muskuläre Anteile haben [132]. Ausserdem gibt es an den verschiedenen Lokalisationen des Gefässbettes auch unterschiedliche Scherkräfte und Flüsse herrschen [132]. Die Tatsache, dass es zu unterschiedlichen Atheroskleroseexpressionsphänotypen in verschiedenen Abschnitten des Gefässsystems (kardial, zerebrovaskulär, peripher) kommt und teilweise spezifische Expressionsmuster nur in bestimmten peripheren vaskulären Abschnitten beobachtet werden, kann nicht ausschliesslich durch die lokal spezifischen anatomischen, histologischen und hämodynamischen Kräfte erklärt werden. Unter anderem ist eine genetische Suszeptibilität für verschiedene Atheroskleroserisikofaktoren in verschiedenen Gefässabschnitten zu diskutieren. Analog konnte in mehreren Studien eine ausgeprägte Heterogenität des vaskulären Endothels bezüglich der Rezeptorenexpression in verschiedenen Abschnitten gezeigt werden [139-143]. Eine kürzlich erschienene grosse genomweite Assoziationsstudie von Klarin et al. bestätigte diese Beobachtungen zum Teil und unterstützt die Hypothese einer gefässbett-spezifischen Atherosklerosesegregation. Über die Untersuchung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP, single nucleotide polymorphism) konnten 19 mit PAVK assoziierte Loci identifiziert werden. Elf davon weisen eine Assoziation mit koronarer Herzkrankheit sowie peripherer und zerebraler Verschlusskrankheit, also eine Beteiligung aller 3 Gefässbetten, auf (koronar, zerebrovaskulär, peripher). Diese liegen u.a. in den Genen, die für die Regulation des Lipidstoffwechsels (LDL-Rezeptor (low-density lipoprotein receptor), Lipoprotein-Lipase (LPL), Lipoprotein (a) (LPA), Sortilin 1 (SORT 1), ABO (alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase und alpha 1-3-galactosyltransferase)), der Blutdruckregulation (TCF7L2 (Transkriptionsfaktor 7-like 2)) sowie der Entzündungsregulation (IL-6 (Interleukin-6)) verantwortlich sind. Zudem konnten weitere 4 Loci gefunden werden, welche ausschliesslich mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit assoziiert waren: RP11-359M 6.3 (unbekannte Funktion), humanes Leukozyt-Antigen B (HLA-B), cholinerges Nikotinrezeptor alpha 3 (CHRNA3)(Assoziation mit Rauchen) und Faktor V (F5 p.R506Q)(Assoziation mit Thrombose) [144]. Insbesondere die Assoziation mit

Faktor V lässt sich gut in den Kontext jüngster klinischer Forschungsergebnisse an Patienten mit stabiler symptomatischer PAVK einordnen. Faktor V wird in der Gerinnungskaskade durch FXa oder Thrombin zu FVa aktiviert welcher als Co-Faktor zusammen mit FXa, Calciumionen und Phospholipiden im Prothrombinasekomplex die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin generiert. Für den selektiven FXa-Inhibitor Rivaroxaban konnte in Kombination mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure eine signifikante Senkung der kombinierten kardiovaskulären Ereignisrate (akute und chronische Extremitätenischämie, Major Amputation, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) um 31% gegenüber einer alleinigen Thrombozytenaggregationshemmung gezeigt werden (hazard ratio, 0.69, 95% Konfidenzintervall [CI], 0.56 – 0.985; P = 0.0003) [145]. Für PAVK Patienten nach erfolgreicher endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation zeigte sich unter der dualen Pathway-Inhibition (Rivaroxaban plus Acetylsalicylsäure) eine signifikante Senkung der kombinierten kardiovaskulären Ereignisrate (akute Extremitätenischämie, Major Amputation, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) um 15% gegenüber einer alleinigen Thrombozytenaggregationshemmung (hazard ratio, 0.85, 95% Konfidenzintervall [CI], 0.76 – 0.96; P = 0.009) [146]

Unsere Resultate könnten wichtige klinische Auswirkungen haben. Wir konnten zwei Phänotypen erfassen und vermuten für die verschiedenen Verteilungsmuster der Atherosklerose ebenfalls eine genetische Prädisposition für unterschiedliche kardiovaskuläre Risikofaktoren. Den genauen zugrundeliegenden Pathomechanismus zu verstehen, könnte in der klinischen Konsequenz personalisierte Präventions- und Therapiemöglichkeiten bieten und gegebenenfalls zu Anpassungen aktueller Präventions-Guidelines führen. Zudem bieten die Resultate unserer Studie neue Ansatzpunkte in der Atheroskleroseforschung. Die Modulation PAVK-assoziiierter Pathomechanismen könnte einen wichtigen Beitrag zur Senkung der PAVK-bedingten hohen Mortalität und kardiovaskulären Ereignisrate leisten.

Die grosse Anzahl an Patienten und der Ansatz, das Atheroskleroseverteilungsmuster in zwei Typen (proximal vs. distal) zu unterteilen, gehören sicherlich zu den Stärken dieser Studie, um im Vergleich zwischen den beiden extremen

Phänotypen signifikante Assoziationen mit verschiedenen Risikofaktoren zu finden. Des Weiteren wurde in unserer Studie eine klare Phänotypisierung und Einteilung mittels direkter Bildgebung (Angiographie) vorgenommen. Folgende Limitationen sind zu erwähnen: die Einteilung in zwei extreme Phänotypen erlaubt zwar eine klare Übersicht und hilft möglicherweise, starke Assoziationssignale zu beteiligten Risikofaktoren zu erkennen. Gerade in Bezug auf eine multifaktorielle Erkrankung stellt dies aber möglicherweise eine zu starke Vereinfachung pathophysiologischer Verhältnisse dar. Zudem wurden nur Patienten mit interventionsbedürftigen, atherosklerotischen Läsionen berücksichtigt. Damit sind aufgrund des Studiendesigns Informationen über frühe atherosklerotische Gefässwandveränderungen und die Entstehung der Atherogenese nicht in der Studie berücksichtigt. Aufgrund der grossen Anzahl an fehlenden CRP- (C-reaktives Protein)-Werten, wurde dieser Parameter für die multiple Regressionsanalyse nicht berücksichtigt. Dies ist sicherlich ein interessanter und auch wichtiger Parameter, da man in kürzlich veröffentlichten Studien vielversprechende Resultate von anti-inflammatorischen Therapiemodalitäten in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen beobachten konnte [139] und möglicherweise auch hier der Einfluss von Inflammation auf das Atheroskleroseverteilungsmuster eine Rolle spielen könnte. Ein weiterer Parameter, der in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde, ist die Östrogensersatztherapie bei Frauen.

7 Schlussfolgerung

Die Resultate unserer Studie zeigen, dass weibliches Geschlecht und Rauchen die Hauptrisikofaktoren für eine proximale Atheroskleroseverteilung bilden. Für distale Atherosklerose konnten Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz als Hauptrisikofaktoren ausgemacht werden. Aus der Studie kann auf der Basis verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren eine individuelle Prädisposition auf das Atheroskleroseverteilungsmuster bei der PAVK geschlossen werden. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit weist bezüglich Atheroskleroseverteilungsmuster mindestens zwei verschiedene Phänotypen auf. Diese Erkenntnisse bieten einerseits die Grundlage für mögliche Veränderungen in den primären und sekundären Präventions- und Therapiemassnahmen und andererseits können neue Ansätze in der Atheroskleroseforschung gegeben werden.

8 Zusammenfassung

Hintergrund

Die Atheroskleroseexpression unterscheidet sich nicht nur in unterschiedlichen Gefässbetten (koronar, zerebrovaskulär, peripher), sondern auch innerhalb des peripheren Gefässbettes. Der zugrundeliegende Mechanismus für unterschiedliche Atherosklerose-Phänotypen mit proximalem (iliakale Arterien) oder distalem (infragenikuläre Arterien) Atheroskleroseverteilungsmuster ist bis jetzt noch nicht abschliessend geklärt.

Zielsetzung

Das Ziel dieser monozentrischen retrospektiven Kohortenstudie ist es, den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Atheroskleroseverteilungsmuster bei Patienten mit PAVK zu untersuchen. Dafür werden symptomatische Patienten mit extremen Atherosklerosephänotypen (proximale vs. distale Atherosklerose) genauer untersucht.

Methodik

Für diese Querschnittsstudie wurden Daten von 15'000 Patienten, welche sich im Zeitraum von 2000-2018 aufgrund einer symptomatischen PAVK einer primären endovaskulären Rekanalisation an den unteren Extremitäten unterziehen liessen, ausgewertet. Dabei wurden die Patienten herausgefiltert, welche angiographisch ein proximales (iliakal) oder distales (krural) Atheroskleroseexpressionsmuster aufwiesen. Von diesen Personen wurden in der Datenbank personen- und gesundheitsbezogene klinischen Angaben extrahiert. In einer multiplen logistischen Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination der unabhängigen Variablen wurde der Einfluss verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren mit proximaler oder distaler Atheroskleroseexpression ermittelt.

Resultate

Von insgesamt 637 indentifizierten Patienten (29% Frauen) mit einer primären endovaskulären Rekanalisation hatten 351 (55%) ein proximales und 286 (45%) ein distales Atheroskleroseverteilungsmuster. Weibliches Geschlecht (OR 0.33, (95%CI 0.20-0.54), $p=0.011$), aktiver Nikotinkonsum (OR 0.16, (95%CI 0.09-0.28), $p<0.001$), vormaliger Nikotinkonsum (OR 0.33, (95%CI 0.20-0.57), $p<0.001$), Hypertriglyzeridämie (OR 0.76, (95%CI 0.60-0.96), $p=0.021$) waren assoziiert mit einem proximalen Befall. Diabetes mellitus (OR 3.25, (95%CI

1.93-5.46), $p < 0.001$), chronische Niereninsuffizienz (OR 1.18, (95%CI 1.08-1.28), $p < 0.001$) und höheres Alter (OR 1.31, (95%CI 1.06-1.61), $p = 0.011$) waren hingegen mit einem distalen Befall assoziiert. Andere Faktoren wie Body Mass Index, arterielle Hypertonie, HDL-, LDL-Cholesterin zeigten keine Assoziation mit den untersuchten atherosklerotischen Prädilektionsstellen. Die Resultate der primären Analysen konnten mit den Subgruppenanalysen (Geschlecht, Nikotinkonsum, Diabetes) bestätigt werden.

Schlussfolgerung

Für distale (krurale) Atherosklerose wurden als Hauptrisikofaktoren Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz ermittelt. Obwohl kardiovaskuläre Risikofaktoren auf das gesamte Gefäßbett wirken, lassen sich aus den Daten in Bezug auf das Atheroskleroseverteilungsmuster eine geschlechtsspezifische und eine individuelle Suszeptibilität für kardiovaskuläre Risikofaktoren vermuten. Ausserdem deuten die Daten darauf hin, dass die PAVK mindestens zwei verschiedene atherosklerotische Phänotypen aufweist.

9 Abstract

Background

Atherosclerosis expression varies across different vascular beds, i.e. coronary, cerebrovascular and peripheral arteries, but also within the peripheral vascular tree. The underlying pathomechanisms of distinct atherosclerosis phenotypes in lower extremity peripheral artery disease (LEAD) with proximal (iliac) and distal (infrageniculate arteries) atherosclerosis expression is poorly understood and no therapeutic differences are made.

Objectives

To investigate the association of cardiovascular risk factors (CRF) and atherosclerosis distribution patterns in a unique targeted approach, analyzing symptomatic patients with extreme phenotypes of peripheral atherosclerosis expression, i.e. proximal versus distal LEAD.

Methods

In a cross-sectional analysis of 15.000 patients undergoing first-time endovascular recanalization for symptomatic LEAD, patients with proximal (iliac) or dis-

tal (infrageniculate) atherosclerosis expression patterns were extracted. A multivariate logistic regression model with backward elimination was performed to investigate the association of proximal and distal disease with CRFs.

Results

Of 637 patients (29% women) with primary endovascular recanalization, 351 (55%) had a proximal, and 286 (45%) had a distal atherosclerosis manifestation. Female sex (OR 0.33, (95%CI 0.20-0.54), $p=0.011$), active smoking (OR 0.16, (95%CI 0.09-0.28), $p<0.001$), former smoking (OR 0.33, (95%CI 0.20-0.57), $p<0.001$), and hypertriglyceridemia (OR 0.76, (95%CI 0.60-0.96), $p=0.021$) were associated with proximal disease. Diabetes mellitus (OR 3.25, (95%CI 1.93-5.46), $p<0.001$), chronic kidney disease (CKD) (OR 1.18, (95%CI 1.08-1.28), $p<0.001$), and older age (OR 1.31, (95%CI 1.06-1.61), $p=0.011$) were associated with distal disease. Other factors, e.g. body mass index, arterial hypertension, HDL-, LDL-cholesterol, were not associated with atherosclerosis predilection sites. Findings were independent from sex, smoking status, and diabetes in subgroup analyses.

Conclusions

Female sex and cigarette smoking were identified as main risk factors of proximal, diabetes mellitus and CKD as risk factors of distal clinically relevant atherosclerosis expression. Although risk factors impinge on the entire vascular bed, our data suggest a sex specific and individual susceptibility to atherogenic risk factors, and that LEAD has at least two different atherosclerotic phenotypes.

10 Literaturverzeichnis

1. Gisterå, A. and G.K. Hansson, *The immunology of atherosclerosis*. Nat Rev Nephrol, 2017. **13**(6): p. 368-380.
2. Bhatt, D.L., et al., *International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis*. Jama, 2006. **295**(2): p. 180-9.
3. Alberts, M.J., et al., *Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry*. Eur Heart J, 2009. **30**(19): p. 2318-26.
4. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2017. **135**(10): p. e146-e603.
5. Stoekenbroek, R.M., et al., *Heterogeneous impact of classic atherosclerotic risk factors on different arterial territories: the EPIC-Norfolk prospective population study*. Eur Heart J, 2016. **37**(11): p. 880-9.
6. Lewington, S., et al., *Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths*. Lancet, 2007. **370**(9602): p. 1829-39.
7. Rapsomaniki, E., et al., *Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people*. Lancet, 2014. **383**(9932): p. 1899-911.
8. Fowkes, F.G., et al., *Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study*. Am J Epidemiol, 1992. **135**(4): p. 331-40.
9. Aboyans, V., et al., *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)*. Eur Heart J, 2018. **39**(9): p. 763-816.
10. Wasmuth, S., et al., *Renal insufficiency is independently associated with a distal distribution pattern of symptomatic lower-limb atherosclerosis*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2010. **39**(5): p. 591-6.
11. Tuomisto, T.T., B.R. Binder, and S. Ylä-Herttuala, *Genetics, genomics and proteomics in atherosclerosis research*. Ann Med, 2005. **37**(5): p. 323-32.
12. Goldstein, J.L. and M.S. Brown, *Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis*. Metabolism, 1977. **26**(11): p. 1257-75.
13. Ross, R., J. Glomset, and L. Harker, *Response to injury and atherogenesis*. Am J Pathol, 1977. **86**(3): p. 675-84.
14. Gimbrone, M.A., Jr. and G. García-Cardena, *Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis*. Circ Res, 2016. **118**(4): p. 620-36.
15. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. N Engl J Med, 2005. **352**(16): p. 1685-95.
16. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
17. Liapis, C.D., et al., *What a vascular surgeon should know and do about atherosclerotic risk factors*. J Vasc Surg, 2009. **49**(5): p. 1348-54.
18. Navab, M., et al., *The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(7): p. 831-42.

19. Morel, D.W., J.R. Hessler, and G.M. Chisolm, *Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid*. J Lipid Res, 1983. **24**(8): p. 1070-6.
20. Allison, M.A. and C.M. Wright, *A comparison of HDL and LDL cholesterol for prevalent coronary calcification*. Int J Cardiol, 2004. **95**(1): p. 55-60.
21. Badimon, J.J. and C.G. Santos-Gallego, *HDL Dysfunction: Is the Answer in the Sphinx's Riddle?* J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(13): p. 1486-8.
22. Levkau, B., *HDL-S1P: cardiovascular functions, disease-associated alterations, and therapeutic applications*. Front Pharmacol, 2015. **6**: p. 243.
23. Förstermann, U., *Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease*. Pflugers Arch, 2010. **459**(6): p. 923-39.
24. Bonora, E., et al., *Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance*. Diabetes Care, 1997. **20**(4): p. 627-31.
25. Meigs, J.B., et al., *Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the framingham offspring study*. Diabetes Care, 2002. **25**(8): p. 1313-9.
26. Förstermann, U., N. Xia, and H. Li, *Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis*. Circ Res, 2017. **120**(4): p. 713-735.
27. Craig, W.Y., G.E. Palomaki, and J.E. Haddow, *Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data*. Bmj, 1989. **298**(6676): p. 784-8.
28. Scheffler, E., et al., *Smoking influences the atherogenic potential of low-density lipoprotein*. Clin Investig, 1992. **70**(3-4): p. 263-8.
29. Schedel, A., et al., *Human platelets express functional alpha7-nicotinic acetylcholine receptors*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011. **31**(4): p. 928-34.
30. Albaugh, G., et al., *Nicotine induces mononuclear leukocyte adhesion and expression of adhesion molecules, VCAM and ICAM, in endothelial cells in vitro*. Ann Vasc Surg, 2004. **18**(3): p. 302-7.
31. Cai, H. and D.G. Harrison, *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress*. Circ Res, 2000. **87**(10): p. 840-4.
32. Arinze, N.V., et al., *Unique aspects of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease*. Vasc Med, 2019. **24**(3): p. 251-260.
33. Criqui, M.H. and V. Aboyans, *Epidemiology of peripheral artery disease*. Circ Res, 2015. **116**(9): p. 1509-26.
34. Heffron, S.P., et al., *Body mass index and peripheral artery disease*. Atherosclerosis, 2020. **292**: p. 31-36.
35. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 973-9.
36. Ridker, P.M., et al., *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1557-65.
37. Pai, J.K., et al., *Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women*. N Engl J Med, 2004. **351**(25): p. 2599-610.
38. Khera, A.V., et al., *Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Particle Number, and Incident Cardiovascular Events: An Analysis From the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)*. Circulation, 2017. **135**(25): p. 2494-2504.
39. Aday, A.W. and P.M. Ridker, *Antiinflammatory Therapy in Clinical Care: The CANTOS Trial and Beyond*. Front Cardiovasc Med, 2018. **5**: p. 62.
40. Simha, V., *Management of hypertriglyceridemia*. Bmj, 2020. **371**: p. m3109.
41. Bansal, S., et al., *Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women*. Jama, 2007. **298**(3): p. 309-16.

42. Freiberg, J.J., et al., *Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population*. *Jama*, 2008. **300**(18): p. 2142-52.
43. Sarwar, N., et al., *Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies*. *Lancet*, 2010. **375**(9726): p. 1634-9.
44. Holmes, M.V., et al., *Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(9): p. 539-50.
45. Rosenson, R.S., et al., *Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(23): p. 2525-40.
46. Gandotra, P. and M. Miller, *The role of triglycerides in cardiovascular risk*. *Curr Cardiol Rep*, 2008. **10**(6): p. 505-11.
47. Talayero, B.G. and F.M. Sacks, *The role of triglycerides in atherosclerosis*. *Curr Cardiol Rep*, 2011. **13**(6): p. 544-52.
48. Hajer, G.R., et al., *Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome*. *Heart*, 2007. **93**(2): p. 216-20.
49. Sengwayo, D., M. Moraba, and S. Motaung, *Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity*. *Cardiovasc J Afr*, 2013. **24**(7): p. 265-9.
50. Yakub, M., et al., *High plasma homocysteine increases risk of metabolic syndrome in 6 to 8 year old children in rural Nepal*. *Nutrients*, 2014. **6**(4): p. 1649-61.
51. Nygård, O., et al., *Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 1997. **337**(4): p. 230-6.
52. Verhoef, P. and M.J. Stampfer, *Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease*. *Nutr Rev*, 1995. **53**(10): p. 283-8.
53. Schmidt, K., et al., *Structure, function, and genetics of lipoprotein (a)*. *J Lipid Res*, 2016. **57**(8): p. 1339-59.
54. Gencer, B., et al., *Lipoprotein(a): the revenant*. *Eur Heart J*, 2017. **38**(20): p. 1553-1560.
55. Varbo, A., et al., *Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(4): p. 427-436.
56. Nordestgaard, B.G., et al., *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(23): p. 2844-53.
57. Ross, R.L. and A.W. Beck, *Fibrinogen and catheter-directed thrombolysis*. *Semin Vasc Surg*, 2014. **27**(3-4): p. 182-95.
58. Green, D., et al., *Longitudinal assessment of fibrinogen in relation to subclinical cardiovascular disease: the CARDIA study*. *J Thromb Haemost*, 2010. **8**(3): p. 489-95.
59. Sabeti, S., et al., *Prognostic impact of fibrinogen in carotid atherosclerosis: nonspecific indicator of inflammation or independent predictor of disease progression?* *Stroke*, 2005. **36**(7): p. 1400-4.
60. Danesh, J., et al., *Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis*. *Jama*, 2005. **294**(14): p. 1799-809.
61. Wilhelmsen, L., et al., *Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 1984. **311**(8): p. 501-5.
62. Folsom, A.R., et al., *Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Circulation*, 1997. **96**(4): p. 1102-8.
63. Páramo, J.A., et al., *Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease*. *Haematologica*, 2004. **89**(10): p. 1226-31.

64. Green, D., et al., *Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study*. *Atherosclerosis*, 2009. **202**(2): p. 623-31.
65. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. *Eur Heart J*, 2020. **41**(3): p. 407-477.
66. Timmis, A., et al., *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017*. *Eur Heart J*, 2018. **39**(7): p. 508-579.
67. Rammer, M., R. Kramar, and B. Eber, *[Atherosclerotic renal artery stenosis]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007. **132**(46): p. 2458-62.
68. Terlow, L.G., et al., *European guidelines on chronic mesenteric ischaemia - joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia*. *United European Gastroenterol J*, 2020. **8**(4): p. 371-395.
69. Shadman, R., et al., *Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(3): p. 618-23.
70. Fowkes, F.G., et al., *Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis*. *Lancet*, 2013. **382**(9901): p. 1329-40.
71. Diehm, C., et al., *High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study*. *Atherosclerosis*, 2004. **172**(1): p. 95-105.
72. Grøndal, N., R. Søgård, and J.S. Lindholt, *Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial)*. *Br J Surg*, 2015. **102**(8): p. 902-6.
73. Ouriel, K., *Peripheral arterial disease*. *Lancet*, 2001. **358**(9289): p. 1257-64.
74. Kannel, W.B. and D. Shurtleff, *The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication*. *Geriatrics*, 1973. **28**(2): p. 61-8.
75. Bedenis, R., et al., *Cilostazol for intermittent claudication*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. **2014**(10): p. Cd003748.
76. De Backer, T.L., et al., *Naftidrofuryl for intermittent claudication*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. Cd001368.
77. Gerhard-Herman, M.D., et al., *2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation*, 2017. **135**(12): p. e726-e779.
78. Duval, S., et al., *The Contribution of Tobacco Use to High Health Care Utilization and Medical Costs in Peripheral Artery Disease: A State-Based Cohort Analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(14): p. 1566-1574.
79. Armstrong, E.J., et al., *Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease*. *J Vasc Surg*, 2014. **60**(6): p. 1565-71.
80. Selvarajah, S., et al., *Preoperative smoking is associated with early graft failure after infrainguinal bypass surgery*. *J Vasc Surg*, 2014. **59**(5): p. 1308-14.
81. Resnick, H.E., et al., *Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study*. *Circulation*, 2004. **109**(6): p. 733-9.
82. Jude, E.B., et al., *Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(8): p. 1433-7.

83. Jensen, M.K., et al., *Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events*. *Circulation*, 2008. **117**(24): p. 3062-9.
84. *Standards of medical care in diabetes--2013*. *Diabetes Care*, 2013. **36 Suppl 1**(Suppl 1): p. S11-66.
85. Thompson, P.D., et al., *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)*. *Circulation*, 2003. **107**(24): p. 3109-16.
86. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*. *J Hypertens*, 2018. **36**(10): p. 1953-2041.
87. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(3): p. 145-53.
88. Paravastu, S.C., D.A. Mendonca, and A. Da Silva, *Beta blockers for peripheral arterial disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **2013**(9): p. Cd005508.
89. Itoga, N.K., et al., *Response by Itoga et al to Letter Regarding Article, "Association of Blood Pressure Measurements With Peripheral Arterial Disease Events"*. *Circulation*, 2019. **139**(15): p. 1855-1856.
90. Schillinger, M., et al., *Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease*. *Eur Heart J*, 2004. **25**(9): p. 742-8.
91. Ramos, R., et al., *Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(6): p. 630-640.
92. *Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions*. *J Vasc Surg*, 2007. **45**(4): p. 645-654; discussion 653-4.
93. Schwartz, G.G., et al., *Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(22): p. 2097-2107.
94. Sabatine, M.S., et al., *Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(18): p. 1713-1722.
95. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. *Bmj*, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
96. Diehm, C., et al., *Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease*. *Circulation*, 2009. **120**(21): p. 2053-61.
97. Fowkes, F.G., et al., *Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2010. **303**(9): p. 841-8.
98. Kieffer, E., et al., *A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS)*. *Int Angiol*, 2001. **20**(1): p. 58-65.
99. Lane, R., et al., *Exercise for intermittent claudication*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **12**(12): p. Cd000990.
100. Murphy, T.P., et al., *Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(10): p. 999-1009.
101. Aird, W.C., *Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds*. *Circ Res*, 2007. **100**(2): p. 174-90.

102. Strandness, D.E., Jr., R.E. Priest, and G.E. Gibbons, *COMBINED CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY OF DIABETIC AND NONDIABETIC PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE*. Diabetes, 1964. **13**: p. 366-72.
103. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
104. Jensen, M.D., et al., *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. Circulation, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S102-38.
105. Downs, J.R., et al., *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. Jama, 1998. **279**(20): p. 1615-22.
106. Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S1-45.
107. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**(Suppl 1): p. S67-74.
108. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
109. Buuren, S.v. and K. Groothuis-Oudshoorn, *mice: Multivariate imputation by chained equations in R*. Journal of statistical software, 2010: p. 1-68.
110. Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. Clin Chem, 1972. **18**(6): p. 499-502.
111. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
112. Li, K.-H., et al., *Significance levels from repeated p-values with multiply-imputed data*. Statistica Sinica, 1991: p. 65-92.
113. Chen, Q., et al., *Patterns of disease distribution of lower extremity peripheral arterial disease*. Angiology, 2015. **66**(3): p. 211-8.
114. Criqui, M.H., S.S. Coughlin, and A. Fronek, *Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study*. Circulation, 1985. **72**(4): p. 768-73.
115. Aboyans, V., et al., *The general prognosis of patients with peripheral arterial disease differs according to the disease localization*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(9): p. 898-903.
116. Srivaratharajah, K. and B.L. Abramson, *Women and Peripheral Arterial Disease: A Review of Sex Differences in Epidemiology, Clinical Manifestations, and Outcomes*. Can J Cardiol, 2018. **34**(4): p. 356-361.
117. Hirsch, A.T., et al., *Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care*. Jama, 2001. **286**(11): p. 1317-24.
118. Hirsch, A.T. and W.R. Hiatt, *PAD awareness, risk, and treatment: new resources for survival--the USA PARTNERS program*. Vasc Med, 2001. **6**(3 Suppl): p. 9-12.
119. McDermott, M.M., et al., *Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment*. Jama, 2001. **286**(13): p. 1599-606.
120. McDermott, M.M., et al., *Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study*. Circulation, 2000. **101**(9): p. 1007-12.

121. Sigvant, B., et al., *A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences*. J Vasc Surg, 2007. **45**(6): p. 1185-91.
122. Ortmann, J., et al., *Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia*. J Vasc Surg, 2012. **55**(1): p. 98-104.
123. Nguyen, L., et al., *Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in women*. Vasc Endovascular Surg, 2004. **38**(6): p. 547-56.
124. Ben-Ami, S., et al., *Primary atherothrombotic occlusive vascular events in premenopausal women with history of adverse pregnancy outcome*. Thromb Res, 2010. **125**(2): p. 124-7.
125. Mongraw-Chaffin, M.L., P.M. Cirillo, and B.A. Cohn, *Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort*. Hypertension, 2010. **56**(1): p. 166-71.
126. von Mühlen, D., et al., *Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study*. Osteoporos Int, 2009. **20**(12): p. 2071-8.
127. Mazzeffi, M.A., et al., *Hypothyroidism and the risk of lower extremity arterial disease*. Vasc Health Risk Manag, 2010. **6**: p. 957-62.
128. DeCarlo, C., et al., *Pregnancy and Preeclampsia Are Associated With Acute Adverse Peripheral Arterial Events*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021. **41**(1): p. 526-533.
129. Ding, N., et al., *Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(4): p. 498-507.
130. Chen, Q., et al., *Disease location is associated with survival in patients with peripheral arterial disease*. J Am Heart Assoc, 2013. **2**(5): p. e000304.
131. Smith, F.B., et al., *Variation in cardiovascular risk factors by angiographic site of lower limb atherosclerosis*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996. **11**(3): p. 340-6.
132. Diehm, N., et al., *Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006. **31**(1): p. 59-63.
133. Barretto, S., et al., *Early-onset peripheral arterial occlusive disease: clinical features and determinants of disease severity and location*. Vasc Med, 2003. **8**(2): p. 95-100.
134. Hansen, M.E., et al., *Age-related differences in the distribution of peripheral atherosclerosis: when is atherosclerosis truly premature?* Surgery, 1995. **118**(5): p. 834-9.
135. Vogt, M.T., S.K. Wolfson, and L.H. Kuller, *Segmental arterial disease in the lower extremities: correlates of disease and relationship to mortality*. J Clin Epidemiol, 1993. **46**(11): p. 1267-76.
136. Ozkan, U., L. Oguzkurt, and F. Tercan, *Atherosclerotic risk factors and segmental distribution in symptomatic peripheral artery disease*. J Vasc Interv Radiol, 2009. **20**(4): p. 437-41.
137. van der Feen, C., et al., *Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes*. Diabet Med, 2002. **19**(5): p. 366-70.
138. Aboyans, V., P. Lacroix, and M.H. Criqui, *Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences*. Prog Cardiovasc Dis, 2007. **50**(2): p. 112-25.
139. Ridker, P.M., et al., *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*. N Engl J Med, 2017. **377**(12): p. 1119-1131.
140. Borissoff, J.I., H.M. Spronk, and H. ten Cate, *The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis*. N Engl J Med, 2011. **364**(18): p. 1746-60.
141. Jones, S.M., et al., *PAR2 (Protease-Activated Receptor 2) Deficiency Attenuates Atherosclerosis in Mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018. **38**(6): p. 1271-1282.

142. Vorlova, S., et al., *Coagulation factor XII induces pro-inflammatory cytokine responses in macrophages and promotes atherosclerosis in mice*. *Thromb Haemost*, 2017. **117**(1): p. 176-187.
143. Shin, S., et al., *Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(22): p. 2873-81.
144. Klarin, D., et al., *Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program*. *Nat Med*, 2019. **25**(8): p. 1274-1279.
145. Anand, S.S., et al., *Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2018. **391**(10117): p. 219-229.
146. Bonaca, M.P., et al., *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(21): p. 1994-2004.

Schriftliche Erklärung

Danksagung

Lebenslauf
