

Aus der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation
des Universitätsklinikums
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. Wilhelm Sandmann

**Die juvenile Arteriosklerose:
Risikoprofil, Verlauf und Bedeutung des ACE-I/D-Polymorphismus
bezüglich Entstehung und Progression**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Andrea Weinbrenner

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Labisch, M.A.

Referent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Luther

Korreferent: Prof. Dr. med. Kniemeyer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Arteriosklerose und ihre Bedeutung bezüglich Morbidität und Mortalität	5
1.2	Pathogenese der Arteriosklerose	5
1.3	Folgeerkrankung der Arteriosklerose	8
1.4	Risikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose	9
1.5	Die juvenile Arteriosklerose	14
1.6	Bedeutung des Angiotensin-Converting Enzyms und des I/D-Polymorphismus	15
2	Ziel der Studie	17
3	Patienten, Material und Methoden	18
3.1	Patienten	18
3.2	Definition des Risikoprofils	20
3.3	Diagnostik	21
3.4	Labordiagnostik	22
3.5	Rekonstruktionstechniken	26
3.6	Statistische Analysen	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Patienten	28
4.2	Konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren	29
4.3	Lokalisation der Arteriosklerose	32
4.4	Primärrekonstruktionen	33
4.5	Postoperativer Verlauf und Folgekonstruktionen	34
4.6	Postoperativer Nikotinabusus und Progression der Arteriosklerose/Rezidive	36
4.7	Frequenz der ACE-Genotypen im Untersuchungskollektiv im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und in Bezug auf die Höhe des ACE im Serum	37
5	Diskussion	39
5.1	Bedeutung der juvenilen Arteriosklerose	39
5.2	Risikoprofil der juvenilen Arteriosklerose	42
5.3	Einfluss des Nikotinabusus auf Entstehung und Progression der juvenilen Arteriosklerose	48
5.4	Bedeutung des ACE-Gen-Polymorphismus für Entstehung und Progression der juvenilen Arteriosklerose	50
6	Zusammenfassung	52
7	Literatur	54
	Anhang	63

Abkürzungsverzeichnis

ACAT	Acyl-CoA-Cholesterol-Acyltransferase
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACI	Arteriacarotisinterna
AFB	aorto-femoralerBypass
AIB	aorto-iliacalerBypass
AVK	arterielleVerschlusskrankheit
BMI	Body-Mass-Index
CETP	Cholersteryl-Ester-Transfer-Protein
DNA	Desoxyribonucleinsäure
FA	Familienanamnese
FCB	femoro-cruralerBypass
FFB	femoro-femoralerBypass
FPB	femoro-poplitealerBypass
HDL	HighdensityLipoproteine
HL	Hyperlipoproteinämie
I/D	Insertion/Deletion
IFB	iliaco-femoralerBypass
JASK	JuvenileArteriosklerose
KHK	KoronareHerzkrankheit
LDL	LowdensityLipoproteine
OP	Operation
pAVK	periphärearterielleVerschlusskrankheit
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PDGF	plateletderivedgrowthfactor
PLTP	Phospholipid-Transfer-Protein
PTA	percutanetransluminaleAngioplastie
RAS	Renin-Angiotensin-System
β-VLDL	VerylowdensityLipoproteine
TEA	Thrombendarteriektomie
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor

1 E INLEITUNG

1.1 Arteriosklerose und ihre Bedeutung bezüglich Morbidität und Mortalität

Arteriosklerotische Plaques sind Aggregate von Plasmalipiden (v.a. Cholesterin), Zellen (glatte Muskelzellen und Monozyten) und verbindende Gewebsmatrix, bestehend aus Kollagenfasern und Proteoglykanen (Garcia und Kiang-Loon 1996). Folgeerkrankung der Arteriosklerose - wie z.B. der Myokardinfarkt oder der Apoplex - waren im Jahre 2000 weltweit laut WHO-Statistik, in 30% aller Todesfälle die Ursache (Health Report 2001).

Autopsie-Studien ergaben, dass sich selbst im Kindes- und Jugendalter schon erste arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße finden lassen, die sich im Erwachsenenalter in Form verschiedener Erkrankungen manifestieren können (Strong et al. 1992; Kadar 1999).

1.2 Pathogenese der Arteriosklerose

Zur Pathogenese der Arteriosklerose existieren verschiedene Theorien und Erklärungsansätze, wie z.B. die *Filtrationstheorie* (Lipide werden aus dem Blut in die Intima filtriert) oder die *Perfusionstheorie*, nach der die Lipide aus dem Blut in die Lymphgefäße der Adventitia gelangen. Desweiteren gibt es die *thrombotische Theorie*, die *Endothelläsionstheorie* (Endothelläsion führt zur Thrombozytenaggregation) und die *monoklonale Theorie* (Klone glatter Muskelzellen proliferieren tumorähnlich).

Sie alle werden vereinigt in der „ reaction to injury hypothesis“ (Roessner et al. 1997):

- Ausgangspunkt für die Entstehung einer arteriosklerotischen Läsion ist eine endotheliale Dysfunktion, die durch verschiedene Faktoren (Hämodynamik, Nikotin, Immunmechanismen, Hyperlipidämie etc.) hervorgerufen wird.
- Die gestörte Endothelfunktion begünstigt den Einstrom von Lipoproteinen in die Intima, v.a. von LDL-Cholesterin, welches beim Einstrom oxidiert wird. Gleich-

zeitig kommt es durch den Endotheldefekt und/oder die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen zu einer Einwanderung von Monozyten.

- Diese eingewanderten Makrophagen nehmen über Scavenger-Rezeptoren das LDL-gebundene und auch das β -VLDL-gebundene Cholesterin auf, schleusen es in das lysosomale Kompartiment, wo die Ester durch Lipasen gespalten werden. Das Cholesterin gelangt ins Cytoplasma und wird hierbei überangefordert durch das ACAT-System reesterifiziert und in Cytoplasmavakuolen abgelagert. Die so zu „Schaumzellen“ transformierten Makrophagen sammeln sich in Gruppen und bilden einen Fettstreifen auf der Intima.
- Die Plaque-Bildung der Makrophagen führt zu einer zusätzlichen Schädigung des Endothels und begünstigt die Adhäsion von Thrombozyten. Außerdem kommt es, durch die von den Makrophagen sezernierten Stoffe (PDGF, IL-1 und TNF), zur Adhäsion von Leukozyten und zur Proliferation von glatten Muskelzellen und Fibroblasten.
- Diese Muskelzellen werden von kontraktiven Zellen zu sekretorisch aktiven Zellen umgewandelt und synthetisieren Kollagene und Proteoglykane, so dass der Plaque wächst.
- Im weiteren Verlauf kommt es zu vermehrter Einlagerung von Cholesterinkristallen, Fibrinplättchen, Thromben etc.
- Das individuelle Ausmaß der Arteriosklerose wird wahrscheinlich zudem durch genetische Unterschiede in der Expression der Adhäsionsmoleküle beeinflusst. So zeigte eine Studie von Jiang 2001, dass bei einem bestehenden Polymorphismus des interzellulären Adhäsionsmolekül-1-Gens das T-Allel signifikant häufiger bei Patienten mit KHK und Myokardinfarkt nachzuweisen war als in der gesunden Kontrollgruppe und daher als eine Art genetischer Risikofaktor für diese Erkrankung zu betrachten ist.

Das sogenannte „Mainzer Konzept“ (Bhakdi 2001) stellt die These auf, dass nicht das beim Einstrom oxidierte LDL für die Auslösung des Entzündungsprozesses verantwortlich ist, da zu einem oxidierten LDL nur in sehr geringen Mengen in atherosklerotischen Plaques zu finden ist, und zu anderen es auch kein Komplementaktivator ist, in solchen Plaques aber große Mengen aktivierte Komplemente nach-

weisbar sind. Vielmehr birgt jedes LDL-Molekül das atherogene Potential in sich und durch enzymatischen nicht-oxidativen Umbau durch Proteasen und Cholesterinesterasen kommt es zur Freilegung von Bindungsstellen für das C-reaktive Protein (CRP), dadurch zur Komplementaktivierung und der Anlockung von Monozyten. Die Ursache der Arteriosklerose sei daher eine Überaktivierung des natürlichen Immunsystems als Folge einer Überbelastung des Lipid-Abtransportsystems bei erhöhtem LDL-Plasmaspiegel (Bhakdi 2001). Die Überaktivierung des natürlichen Immunsystems als Ursache zu betrachten steht damit auch im Gegensatz zu Studien, die den Einfluss chronischer Infektionen (z.B. durch Chlamydien) auf die Entstehung der Arteriosklerose postulieren (Gattone et al. 2001).

1.3 Folgeerkrankungen der Arteriosklerose

Die Bildung arteriosklerotischer Plaques kann nun zu weiteren Erkrankungen und Komplikationen führen:

1.3.1 Thrombenbildung und Embolie

Brechen die arteriosklerösen Plaques auf, bilden sich nun v.a. in großen Gefäßen durch Anlagerung von weiteren Thrombozyten und deren Aggregation in Abscheidungsthromben, die zu einer zunehmenden Gefäßstenose führen. Löst sich später von diesen bizarren Formationen Material ab, so kann dieses durch den Blutstrom in andere Regionen verschleppt werden und dann in nachfolgenden Gefäßen kleineren Durchmessers zu deren Verschluss (Embolie) und Ausbildung akuter Organinfarkte führen.

1.3.2 Aneurysmabildung

Durch Bildung arteriosklerotischer Plaques kommt es zu Diffusionsstörung der Tunica media, was zur Atrophie der glatten Gefäßmuskulatur und, insbesondere im Bereich der infrarenalen Aorta, zur Aussackung der Gefäßwand führt. Die Gefahren dieses Prozesses bestehen zum einen in der parietalen Thrombosierung mit Emboliegefahr (z.B. Poplitealaneurysma), zum anderen in der Ruptur, die zu lebensbedrohlichen inneren Blutungen führen kann (z.B. Bauchortenaneurysma).

1.3.3 Stenosen

Ein Wachstum der Plaques führt zu progredienten Stenosen der Gefäße mit daraus resultierender Organ- und Gewebshypoxie. Der kritische Stenosegrad wird – abhängig vom Gefäßgebiet – mit 70-80% angegeben (Roessner et al. 1997). Je nach Lokalisation stehen hierdurch unterschiedliche Symptome, wie z. B. transitorische ischämische Attacken bei Stenose der A. carotis, Angina pectoris bei Koronarsklerose, Angina abdominalis bei Stenose der Mesenterialarterien, Auftreten eines renovaskulären Hypertonus bei Nierenarterienstenosen oder Claudicatio intermittens bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremität.

1.4 Risikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose

Die Risikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose werden unterteilt in Faktoren erster und zweiter Ordnung. Zu den der ersten Gruppe gehören Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Hormonelle Faktoren werden wie Adipositas, Stress, Bewegungsmangel, familiäre Belastung, Hyperuricämie, Hyperfibrinogenämie und Hyperhomocysteinämie als Risikofaktoren zweiter Ordnung bewertet (Roessner et al. 1997).

1.4.1 Die Risikofaktoren 1. Ordnung:

1.4.1.1 Hyperlipoproteinämie

Bei den Störungen des Fettstoffwechsels sind v. a. ein erhöhtes Gesamtcholesterin, erhöhtes LDL-Cholesterin (bzw. das Mißverhältnis zwischen LDL- und HDL-Cholesterin) und erhöhte Triglyzeride von Bedeutung. Das erhöhte LDL-Cholesterin ist, wie oben beschrieben, durch die Entstehung der Schaumzellen und Einlagerung von Kristallen in schon bestehende Plaques maßgeblich an der Pathogenese der Arteriosklerose beteiligt (Constantinescu 1988; Cornhill et al. 1995). Dem HDL-Cholesterin wird eine Endothel-Schutzfunktion zugesprochen, da es zirkulierendes Cholesterin aufnehmen und zur Leber transportieren kann. So wird ein sehr niedriger HDL-Spiegel bei einem hohen LDL-Spiegel als Risiko angesehen (Kwiterovich 1998) und in vielen Studien mit dem Auftreten von frühen arteriosklerotischen Läsionen, den sogenannten „fatty streaks“ assoziiert (McGill et al. 1997).

Auch die Hypertriglyzeridämie gilt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, zumal sie oft mit anderen atherogenen Risikofaktoren, v. a. der Insulinresistenz, assoziiert ist (Grundy 1998 u. 1999).

1.4.1.2 Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie kann Einfluss auf schon bestehende Endothelläsionen haben und auch selbst eine Endothelläsion hervorrufen.

Dies geschieht durch direkte Druckschädigung des Endothels bei hohem intraluminalem Druck (Johansson 1999), sowie durch die bei einer Hypertonie herrschenden erhöhten Geschwindigkeiten, auftretenden Turbulenzen (Pessina et al. 1992) und oszillierenden Scherungskräfte (Pedersen et al. 1997) im Blutstrom. Dieser Mechanismus ist für die Überdehnung und typische Schlingelung der Gefäße verantwortlich, wie sie oftmals an der A. temporalis älterer Menschen zu sehen ist.

1.4.1.3 Diabetes mellitus

Beim Diabetes mellitus kommt es gehäuft zu Mikro- und Makroangiopathien. Ein Grund hierfür ist die Hyperglykämie, die zu einer nicht-enzymatischen Glykosylierung von Proteinen der Basalmembran führt (Donahue et al. 1992). Dieses glykosylierte Kollagen stimuliert zum einen selbst die Thrombozytenaggregation, zum anderen induzieren weitere Produkte dieses Vorgangs, die sogenannten AGE Proteine (advanced glycation endproducts), eine Monozyten-Migration mit nachfolgender PDGF-Expression (Shantaram 1999). Aber auch die Hyperinsulinämie oder Insulinresistenz (Taegtmeyer 1996; Tsuchihashi et al. 1999) werden als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen. Außerdem kommt es, gerade bei nicht optimal behandelten Diabetikern, häufig zu Lipidstoffwechselstörungen, die ihrerseits auch wieder die Entstehung und Progression der Arteriosklerose begünstigen (Schonfeld 1985). Abzugrenzen von der diabetischen Arteriosklerose, die durch ein Zusammentreffen verschiedener Risikofaktoren entsteht, ist die Mediasklerose Mönckeberg, die ätiologisch durch eine Denervation der Gefäße im Rahmen der Neuropathie begründet wird, sich auf die arterielle Media beschränkt und, da sie kaum eine Lumenreduktion hervorruft, anfangs meist asymptomatisch bleibt (Sucker und Lanzer 2000). Beide Erkrankungen können gemeinsam auftreten, inwieweit hier die Mediasklerose eine etwaige Entstehung einer Arteriosklerose begünstigen kann, ist bisher nicht genau bekannt (Sucker und Lanzer 2000).

1.4.1.4 Nikotinabusus

Nikotin kann eine Erhöhung sonst normaler Gesamtcholesterin- und LDL-Spiegel (Astrup, 1973) bzw. eine Senkung des HDL-Cholesterins im Zusammenhang mit einer erhöhten Aktivität an Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein (CETP) und Phospholipid-Transfer-Protein (PLTP) bewirken (Dullaart et al. 1994).

Die Münster Heart Study (Cullen et al. 1998) beschreibt zusätzlich eine Erhöhung der Triglyzeride und des Fibrinogens bei Rauchern. Des Weiteren wird Nikotin für die Bildung von Carboxyhämoglobin verantwortlich gemacht (Schneiderman et al. 1978), welche eine Hypoxämie des Blutes bewirkt. Ebenfalls in der Literatur nachgewiesen wurden vermehrte Thrombozytenaggregation, erhöhte Katecholaminausschüttung und daraus resultierender höherer Blutdruck (Strong und Richards 1976), sowie ein Anstieg der Leukozyten und des von Willebrand Faktors (als Zeichen einer Endothelschädigung) direkt nach dem Rauchen (Blann et al. 1993).

Der Nikotinabusus wirkt scheinbar vorrangig auf die Arteriosklerose der großen Gefäße aus, vor allem in der Aorta abdominalis fanden McGill et al. 1997 bei Rauchern vermehrt arteriosklerotische Läsionen. Poredos et al. wiesen 1999 in der Arteria carotis bei Rauchern frühe und auch von Höhe und Zeitraum des Zigarettenkonsums abhängige Veränderungen der Intima- und Media-Dicke nach. Auch Strong und Richards zeigten 1976 schon, dass sich das Ausmaß der arteriosklerotischen Schädigung in der Gruppe der starken Raucher (mehr als 25 Zigaretten pro Tag in den letzten zehn Jahren) signifikant unterschied von dem der nur mäßigen Raucher (unter 25 Zigaretten pro Tag) und vermuteten, dass der Nikotinabusus den über Jahrzehnte dauernden Prozess der Arteriosklerose beschleunigt.

De Waart et al. (2000) untersuchten verschiedene Aspekte des Rauchverhaltens und berichteten, dass nur die Inhalationstiefe ein nachweisbarer Einfluss auf die Dicke der Intima und der Media hat, nicht aber die Höhe oder Dauer des Nikotinabusus.

Ob allerdings die Höhe des Nikotinkonsums einen Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens einer arteriosklerotischen Symptomatik hat, konnte bisher noch nicht direkt nachgewiesen werden.

1.4.2 Die Risikofaktoren 2. Ordnung:

Zu den Risikofaktoren zweiter Ordnung gehören unter anderem Stoffwechselstörungen wie die Hyperuricämie (Schneidau et al. 1989) und die Hyperhomocysteinämie. Der Einfluss des Homocysteins wird darin beschrieben, dass es direkt das Endothel schädigt, außerdem die Proliferation der glatten Muskelzellen auslöst und Thrombozyten und die Gerinnungskaskade aktiviert. So wurde bei Patienten, die homozygot für Enzymdefekte des Homocystein-Metabolismus sind, gehäuft eine frühzeitige Arteriosklerose nachgewiesen (Aronson et al. 1994; Scott u. Sutton 1999).

Eine französische Studie zeigte, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Inzidenz von Myokardinfarkten - unabhängig von Lebensalter und Geschlecht - bis zu dreifach erhöht gegenüber der Normalbevölkerung ist, und kam zudem zum Schluss, dass die Urämie per se zu einer Beschleunigung der Arteriosklerose führt (Jungers et al. 1998). Nishizawa et al. stellten 1997 die These auf, dass vor allem die bei dialysepflichtigen Patienten bestehende Hyperphosphatämie und ein Hyperparathyreoidismus für die entstehende Arteriosklerose von Bedeutung sind, während Ando et al. 1997 vor allem erhöhte M-CSF (macrophage-colony stimulating factor)-Serumspiegel, die ihrerseits ein Aktivator der Makrophagen scavenger Rezeptoren sind, verantwortlich machten.

Auch die Hyperfibrinogenämie gilt als Risikofaktor der Arteriosklerose (Park et al. 1999), da sie zu einer Erhöhung der Blutviskosität führt (Lee et al. 1998) und zum anderen zur Plaqueruptur und Thrombenbildung prädisponiert (Mauriello et al. 2000).

Weitere Risikofaktoren zweiter Ordnung sind Adipositas, die wiederum häufig mit Fettstoffwechselstörungen und Insulinresistenz (Lamarche 1998) oder Hypertonie und Hyperuricämie (Pi-Sunyer 1999) vergesellschaftet ist, Inaktivität und Stress.

Eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen wird auch als ein Risikofaktor betrachtet, zumal diese häufig mit Fettstoffwechselstörungen und Adipositas assoziiert ist (Jorde und Williams 1988).

Ein Einfluss hormoneller Faktoren wie z.B. der weiblichen Steroidhormone bei Einnahme oraler Kontrazeptiva wurde schon sehr früh nachgewiesen (Danforth et al. 1964). In verschiedenen Studien wurden bei jungen Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, mikroskopische Veränderungen in venösen und arteriellen Gefäßen beobachtet (Irey et al. 1970). Eine Möglichkeit ihrer Wirkung wird über eine Erhöhung des Blutdrucks und Veränderung des Cholesterinspiegels angenommen, die bei sehr

langer Einnahme der Steroide auftreten und die Entstehung von Defekten der Gefäße begünstigen können (Bonventre 1974; Elgee 1970). Physiologische Serumspiegel endogener Steroidhormone scheinen dagegen keinen Einfluss auf das Auftreten bzw. die Progression einer arteriosklerotischen Verschlusskrankheit zu haben (Price et al. 1997).

1.5 Die juvenile Arteriosklerose

Die juvenile Arteriosklerose wird in der Literatur als eine eher seltene Erkrankung beschrieben, die meist proximal im aortoiliacalen Bereich beginnt und sich in ihrem weiteren Verlauf nach distal ausbreitet (McCready et al. 1984, van Goor und Boontje 1995, Luther et al. 1996). Im Gegensatz dazu treten bei der Arteriosklerose des „älteren“ Patienten die Läsionen typischerweise zu Beginn der Erkrankung weiter distal auf (Hansen et al. 1995). Als „juvenil“ werden in der Literatur die Patienteneingestuft, bei denen sich die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr manifestierte (McCready et al. 1984; Valentine et al. 1990, Levy et al. 1994).

In fast allen früheren Studien waren Männer häufiger betroffen als Frauen (Hallett et al. 1985; Aronson et al. 1989; Harris et al. 1996; Mazoyer et al. 1998,). Wichtigster Risikofaktor für ein frühes Auftreten der Arteriosklerose scheint der Nikotinabusus zu sein (McCready et al. 1984; Evans et al. 1987; Valentine et al. 1990), während bei den älteren Patienten häufiger Hypertonie und Diabetes mellitus vorherrschend sind (Leijdekkers et al. 1999).

Des Weiteren wird die juvenile Arteriosklerose von vielen Beschreibern mit einem rapiden und aggressiven Verlauf assoziiert (Valentine et al. 1990, Levy et al. 1994 u. 1996), gekennzeichnet durch häufige und frühe Rezidive (van Goor und Boontje 1995; Valentine et al. 1999) und häufige Amputationen der unteren Extremitäten (Olsen et al. 1988, Harris et al. 1996). Die WHO/WHFPBDAY Studie macht für diesen nicht so günstigen Verlauf der juvenilen Arteriosklerose vor allem die Effekte eines bestehenden Hypertonus und eines postoperativ fortgesetzten Nikotinabusus verantwortlich (Kadare et al. 1999).

Studien, die die Operationserfolge bei Patienten mit juveniler Arteriosklerose untersuchten, zeigten, dass diese zwar - wenn auch manchmal erst nach mehrfachen Operationen - symptomfrei wurden, häufig aber wieder Manifestationen in anderen Gefäßgebieten entwickelten (Olsen et al. 1988).

Insgesamt weisen diese Patienteneine hohe Mortalitätsrate auf, die von Olsen et al. 1988 mit 20% (bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 102 Monaten) und von van Goor und Boontje in ihrer Untersuchung 1995 mit 31% der über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachteten Patienten angegeben wird.

1.6 Bedeutung des Angiotensin-Converting Enzyms und des I /D-Polymorphismus

1.6.1 Struktur und Funktion des Angiotensin-converting-Enzyms

Das Angiotensin-Converting Enzym (ACE) ist eine Zink-Metalloprotease mit einem Molekulargewicht von 140000–160000, die die Hydrolyse des Dekapeptids Angiotensin I in Angiotensin 2, sowie die Hydrolyse des Nonapeptids Bradykinin katalysiert (Ehlers und Riordan 1989). Man findet es im zirkulierenden Blut, sowie auf der Oberfläche von Endothelzellen, in Epithelzellen, v.a. in der Lunge und der Niere, auch im Hoden, in Neuroepithelien oder Makrophagen (Ehlers und Riordan 1989). Das durch das ACE entstandene Angiotensin 2 wirkt vasokonstriktorisch und fördert das Wachstum glatter Muskelzellen, v.a. nach Endothelschädigung. (Missouri et al. 1996). Eine wichtige Rolle spielt es im Renin-Angiotensin-System (RAS), indem es Aldosteron aktiviert, welches durch Natrium- und Wasserretention eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks unterstützt (Ehlers und Riordan 1989). Durch Hydrolyse inaktiviert ACE Bradykinin, welches selbst vasodilatatorisch wirkt, die Proliferation glatter Muskelzellen hemmt, und vasodilatative Substanzen wie Stickstoffmonoxid und Prostazyklin stimuliert (Missouri et al. 1996.)

1.6.2 Bedeutung des I/D-Polymorphismus

Codiert wird das Angiotensin-Converting-Enzym durch das Chromosom 17q23. Durch die Insertion einer 288bp Sequenz, lokalisiert in Intron 16, gibt es zwei Allele (Insertion und Fehlender Sequenz bei Deletion) und somit drei mögliche Genotypen: II (homozygot Insertion), ID (heterozygot) und DD (homozygot Deletion). (Rigat et al. 1990; Taute et al. 1998)

Buikema et al. wiesen 1996 nach, dass bei Patienten, die in Besitz des D-Allels sind, die Angiotensin I-Konversion höher ist, als bei Patienten, die dieses nicht besitzen. Weitere Studien bezüglich dieses Polymorphismus zeigten, dass der Genotyp DD meist mit erhöhten (Sertic et al. 1996; Taute et al. 1998) bis zu etwa verdoppelten ACE-Serum-Spiegeln einhergeht (Rigat et al. 1990), Einfluss auf die Dicken der Arterienintima und -media hat (Kauma et al. 1996) und bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) häufig mit einer schnelleren Krankungsprogredienz verbunden ist (Taute et al. 1998).

Studien, die speziell den ACE-Polymorphismus bei rauchenden Patienten mit Arteriosklerose untersuchten, zeigten, dass diese bei vorliegendem DD-Genotyp mehr Läsionen aufwiesen, als bei den anderen Genotypen (Hibi et al. 1997).

Andere Untersucher beobachteten das Auftreten des DD-Genotyps häufig gemeinsam mit einer positiven Familienanamnese bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen (Taute et al. 1998), und schlugen deshalb vor, es als eigenständigen Risikofaktor zu betrachten, vor allem dann, wenn keine anderen konventionellen Risikofaktoren vorliegen (Tiret et al. 1993).

Des Weiteren tritt der DD-Typ gehäuft gemeinsam mit veränderten Lipidspiegeln auf, v.a. mit einer Erhöhung des LDL-Cholesterins (Sertic et al. 1996, Oren et al. 1999).

Teilweise wird in der Literatur auch ein Zusammenhang des D-Allels mit dem Bestehen einer arteriellen Hypertonie beschrieben (Oren et al. 1999; Higaki et al. 2000), den andere Studien allerdings nicht nachweisen konnten (Harrap et al. 1993; Castellano et al. 1995; Kiema et al. 1996).

Möglicherweise ist der Genotyp DD auch als ein genetischer Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiv-Stenosen zu verstehen, da in einigen Untersuchungen Rezidive nach Gefäßrekonstruktionen gehäuft bei Patienten dieses Genotyps auftraten (Ohishi et al. 1993; Kaski 1994; Haberbusch et al. 1997).

2 ZIELDER STUDIE

Ziel dieser Studie ist, das Risikoprofil der juvenilen Arteriosklerose herauszuarbeiten, ihren Verlauf zu beobachten, und den Einfluss des ACE-Polymorphismus auf das Entstehen und die Progression dieser Erkrankung zu untersuchen.

Insbesondere sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Wie häufig ist die juvenile Arteriosklerose im normalen gefäßchirurgischen Krankengut?
2. Welche Risikofaktoren spielen die wichtigste Rolle bei Patienten mit juveniler Arteriosklerose? Ist das Auftreten von Rezidiven abhängig von bestimmten Risikofaktoren oder ihrer Anzahl?
3. Wo manifestiert sich die juvenile Arteriosklerose? Gibt es Prädispositionsstellen?
4. Existieren Unterschiede im postoperativen Verlauf hinsichtlich verschiedener Operationstechniken?
5. Welchen Einfluss hat ein fortgesetzter Nikotinabusus auf das langfristige Gelingen einer Revaskularisation? Wie wichtig ist ein postoperativer Nikotinverzicht?
6. Findet sich bei diesen Patienten (im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe) gehäuft ein DD-Genotyp des ACE-Gens und erhöhte ACE-Serumspiegel?
7. Ist der DD-Genotyp bei diesen Patienten assoziiert mit anderen spezifischen Risikofaktoren?
8. Kann die Progression der Erkrankung mit dem DD-Typ assoziiert werden?

3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patienten

In diese Studie wurden 47 Patienten (19 Frauen, 28 Männer) aufgenommen, die sich im Zeitraum zwischen 1986 und 1998 erstmalig einem gefäßchirurgischen Eingriff oder der Rezidivoperation einer arteriosklerotisch bedingten Gefäßstenose bzw. eines Gefäßverschlusses in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unterzogen haben.

Bedingung für Aufnahme war eine Manifestation der arteriellen Verschlusskrankheit vor dem vollendeten 41. Lebensjahr (bei unseren Patienten durchschnittlich mit 34.98 ± 3.92 Jahren) und eine histologische Sicherung der Arteriosklerose im intraoperativ entnommenen Untersuchungsmaterial.

Die Manifestation der Verschlusskrankheit wurde definiert als das Auftreten von transitorisch ischämischen Attacken, Apoplexien, Claudicatio-Beschwerden, Myokardinfarkt usw..

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen sich die Arteriosklerose nach vollendetem 41. Lebensjahr erstmals manifestierte, die in der histologischen Untersuchung eine entzündliche Gefäßerkranzung aufwies oder bei denen der arterielle Verschluss auf einer Thromboembolie basierte. Des Weiteren wurden Patienten mit einem Diabetes mellitus ausgeschlossen sowie Patienten, die schon vor Beginn der Verschluss-symptomatik eine chronische Niereninsuffizienz aufwiesen, dabei diesen Erkrankungen von einer erheblichen Einfluss verschiedener metabolischer Faktoren auf den Gefäßwandumbau ausgegangen werden muß (Semenkovich und Heinecke 1997, Jungers et al. 1998).

In die Untersuchung bezüglich des ACE-Gen-Polymorphismus wurden 29 der 47 Studienpatienten aufgenommen, die bereit waren, sich zu diesem Zwecke in der Gefäßchirurgischen Ambulanz zur Nachuntersuchung vorzustellen und zusätzlich eine Blutabnahme vornehmen zu lassen.

Als **Kontrollgruppe** zum Vergleich der ermittelten Genfrequenzen, diente ein Kollektiv von 30 weiblichen und 30 männlich gesunden Probanden (durchschnittliches Alter 32.8 ± 8.0 Jahre), welches sich hauptsächlich aus Mitarbeitern der Medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zusammensetzte und bei denen laut Anamnese keine kardiovaskulären Erkrankungen vorlagen.

Vonden 47 in die Studie aufgenommenen Patienten, wurden durch intensive Nachforschung mit Hilfe der Einwohnermeldeämter und der angegebenen Hausärzte 38 Patienten erreicht und entweder in der Gefäßchirurgischen Ambulanz untersucht, oder es wurde (in sechs Fällen) eine telefonische Befragung der Patienten bezüglich Symptomatik, regelmäßigen Untersuchungen und deren Ergebnisse etc. durchgeführt.

Bei fünf Patienten war eine Evaluation nicht über den gesamten Zeitraum möglich, da diese inzwischen verstorben waren: Eine Patientin erlitt intraoperativ einen Herzstillstand, ein weiterer Patient verstarb sieben Jahre nach der ersten Operation an einem Myokardinfarkt; bei den anderen war eine Evaluierung der Todesursachen nicht möglich. Diese Patienten gingen daher nur so weit in die Untersuchung bezüglich des postoperativen Verlaufs ein, wie Daten aus Arztbriefen, früheren Nachuntersuchungsbefunden und Mitteilungen von Angehörigen etc. vorlagen. Weitere vier Patienten konnten trotz intensiver Nachforschung nicht mehr aufgefunden werden, auch diese gingen daher nur zum Teil in die Untersuchung des postoperativen Verlaufs ein. Alle erfassten Patienten wurden über das Ziel dieser Studie und die Ergebnisse ihrer Untersuchung - einschließlich der Blutuntersuchung - informiert und gaben ihr mündliches Einverständnis zur anonymisierten Erfassung ihrer Daten.

Studiendesign:

<i>Einschluss</i>	<i>Ausschluss</i>
gefäßchirurgische Erst- oder Rezidiv-Operation 1986-1998 in Düsseldorf	Operation nach 1998
Erstmanifestation bis 41. Lebensjahr	Erstmanifestation nach dem vollendeten 41. Lebensjahr
histologisch gesicherte Arteriosklerose	entzündliche Gefäßerkrankung, Thromboembolie Diabetes mellitus fortgeschrittene Niereninsuffizienz vor oder bei Manifestation der AVK

Kontrollgruppe:

- 30 Frauen und 30 Männer
- Durchschnittsalter 32.8 ± 8.0 Jahre
- anamnestisch keine kardiovaskulären Erkrankungen

3.2 Definition des Risikoprofils

Da nicht alle für die Arteriosklerose bekannten Risikofaktoren gut objektivierbar und vergleichbar sind, verzichteten wir auf Angaben bezüglich Stress, Inaktivität etc., genauso wie auf Untersuchungen des Hormonhaushaltes und der Hämostaseologie. Die übrigen erfragten bzw. untersuchten Risikofaktoren wurden wie folgt definiert:

3.2.1 Hypertonus

Von einem arteriellen Hypertonus (WHO: Hypertonus 1. Grades) wurde ausgegangen bei Ruheblutdruckwerten von ≥ 140 mmHg systolisch bzw. über ≥ 90 mmHg diastolisch (Chalmers, 1999). Diese wurden entweder während des stationären Aufenthalts mehrmals gemessen und aus den Patientenakten ermittelt, oder es lagen entsprechende anamnestische Angaben des Patienten, Diagnosen aus früheren Arztbriefen bzw. eine antihypertensive Medikation vor.

3.2.2 Hyperlipoproteinämie

Eine Hyperlipoproteinämie wurde angenommen, wenn entweder eine Hypercholesterinämie und/oder eine Hypertriglyzeridämie vorlag.

Die Hypercholesterinämie wurde definiert bei während des stationären Aufenthalts gemessenen Gesamtcholesterinwerten von über 200 mg/dl (National Cholesterol Education Program, 1993), bzw. bei entsprechenden anamnestischen Angaben oder lipidsenkender Medikation des Patienten.

Das gleiche gilt für die Hypertriglyzeridämie mit Werten von über 200 mg/dl (National Cholesterol Education Program, 1993).

3.2.3 Adipositas

Eine Adipositas wurde festgestellt über die Errechnung des „Body-Mass-Index“ (BMI). Hierzu wurde das Körpergewicht (in kg) durch das Quadrat der Körpergröße (in m^2) dividiert. Werte von > 25 wurden hierbei als Adipositas definiert (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1993).

3.2.4 Nikotinkonsum

Die Angaben zu aktuellem bzw. vergangenem Nikotinkonsum basieren ausschließlich auf den anamnestischen Angaben der Patienten, labormedizinische Untersuchungen wie z.B. Cotinin-Test wurden nicht durchgeführt. Da die Patienten alle über einen ähnlich langen Zeitraum geraucht haben, erfolgte eine genauere Aufklärung bezüglich der Höhe des Nikotinabusus über die Angaben der gerauchten Zigaretten pro Tag.

3.2.5 Familienanamnese

Von einer positiven Familienanamnese wurde ausgegangen, wenn mindestens ein Elternteil bzw. die Großeltern auch eine arteriosklerotisch bedingte Erkrankung (periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzerkrankung, cerebrovaskuläre Insuffizienz etc.) aufwiesen.

3.3 Diagnostik

Gesammelt wurden Daten bezüglich der präoperativen Risikofaktoren, der Operationstechnik, des postoperativen Verlaufs, der postoperativen Risikominimierung, sowie Ergebnisse der Nachuntersuchungen und Berichte über Rezidiv-Operationen.

Die Patienten wurden zunächst zu ihrem aktuellen Befinden, der möglichen Gehstrecke und der Einstellung bezüglich ihrer Risikofaktoren befragt; mitgebrachte Untersuchungsbefunde und OP-Berichte von auswärtig durchgeführte Rezidiv-Operationen wurden registriert. Um das Befinden der Patienten zu objektivieren, erfolgte bei beiden Patienten eine Erhebung des Pulsstatus, Messung des Ruheblutdrucks (im Liegen und an beiden Armen) und des systolischen Doppler-Indexes der Beinarterien. Für das letztere Verfahren wurde mittels Blutdruckmanschette und Pencil-Sonde der systolische Druck der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis bestimmt und in Relation zum systolischen Druck der jeweiligen A. brachialis gesetzt. Bei einem Index von <0.75 gingen wir von einer mittelschweren Verschlusskrankheit aus.

Bei Patienten, die an der A. carotis operiert wurden, erfolgte - falls keine auswärtigen Nachuntersuchungsbefunde vorlagen - eine Untersuchung mittels farbkodierter Duplex-Sonographie in der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

3.4 Labordiagnostik

Zwecks Bestimmung des Angiotensin-converting-Enzyms im Serum und der Typisierung bzgl. des ACE-Gen-Polymorphismus entnahmen wir den Patienten bei der Nachuntersuchung im Liegen und nach Stauung durch Punktion einer Cubitalvene Blut.

Verwendet wurden hierbei Vacutainerröhrchen® (Becton-Dickinson, Heidelberg) mit Trenngel für die ACE-Bestimmung im Serum und Vacutainerröhrchen® mit ACD-Lösung (Acid-Citrat-Dextrose) für die Genotypisierung. Die Aufbewahrung des Serums bis zur weiteren Analyse erfolgte nach 10minütiger Zentrifugation mit 3000g bei -20°C. Das Blut für die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) wurde zunächst in Eppendorf-Gefäße abpipettiert und ebenfalls bis zu deren Durchführung bei -20°C tiefgefroren.

Die Proben wurden alle innerhalb von 30 Minuten nach Abnahme aufbereitet, die Analyse wurde innerhalb von 3-6 Monaten nach Abnahme im Nephrologischen Labor der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

3.4.1 ACE im Serum

Die Bestimmung des Angiotensin-converting-Enzyms im Serum erfolgt mit Hilfe eines Radioassays. Dazu fügten wir dem Enzym der Testprobe Hippuryl-Glycyl-Glycin als Substrat im Überschuss hinzu; die gleiche Substanz dient, ³H radioaktiv markiert, als Meßindikator (Tracer). Zur Kontrolle konnte ein seiner Aktivität bekanntes Kontrollplasma eingesetzt werden. Die Inkubation von Kontrollplasma und Patientenplasma erfolgte bei 37°C für zwei Stunden in Phosphatpuffer, die Reaktion wurde dann durch Salzsäurezugabe unterbrochen und die Hippuransäure aus der wässrigen Phase extrahiert.

Zur Auswertung wurde anschließend die Aktivität des radioaktiv markierten Tracers in Beziehung zu der Referenzprobe gesetzt. Der Referenzbereich lag bei dieser Methode zwischen 50 und 120 U/l.

3.4.2 Extraktion der DNA

Die DNA-Extraktion führte wir mittels QIAamp® Blood Kit (QIAGEN, Hilden) durch. Hierbei wurde zunächst das Lysat hergestellt, indem Patientenblut mit QIAGEN Proteinase und Pufferlösung gemischt und über 10 min bei 70°C inkubiert wurde. Im folgenden Schritt erfolgte nun - durch Zugabe von Ethanol und unter Verwendung der QIAamp spin column - durch einminütige Zentrifugation bei 6000g die Bindung der DNA an eine Silicium-Membran. Um möglicherweise vorhandene Kontamination zu beseitigen, wurde die an die Membran gebundene DNA in zwei Schritten durch Hinzufügen von Pufferlösung und anschließender Zentrifugation gewaschen. Das Herauslösen der DNA war dann durch Hinzufügen von zuvor auf 70°C erhitzter Pufferlösung, einminütiger Inkubation bei Raumtemperatur und nachfolgender einminütiger Zentrifugation bei 6000g möglich.

Zum Schluss wurde die Konzentration der extrahierten DNA photometrisch bestimmt und diese, wenn sie nicht sofort weiter analysiert wurde, zunächst bei -20°C gelagert.

3.4.3 Bestimmung des ACE-Gen-Polymorphismus mittels PCR

Die Polymerase-Ketten-Reaktion, die Kary Mullis 1985 entwickelte (Mullis et al. 1986), dient dazu, bestimmtes genetisches Material, eine bestimmte Sequenz einer DNA, exponentiell so zu vermehren, dass sie im Anschluss daran über ihre Längen nachgewiesen werden kann (Linz und Degenhardt 1990).

Zunächst wird hier zu die zuvor extrahiert doppelsträngige Patienten-DNA durch Erhitzen auf 94°C über fünf Minuten denaturiert. Die dabei entstehenden Einzelstränge werden dann mit spezifischen Oligonucleotiden, die als Primer der DNA-Synthese dienen und die gesuchte Sequenz einrahmen, unter Abkühlung hybridisiert. Im nächsten Schritt erfolgt dann mit Hilfe der Taq-Polymerase, einer hitzestabilen DNA-Polymerase des thermophilen Bakteriums *Thermusaquaticus*, ausgehend von jedem Primer die Neusynthese eines DNA-Stranges. Diese, zunächst einseitig terminierten Stränge, dienen im dann folgenden Amplifikationszyklus ihrerseits als Matrizen; Primerverlängerung an ihnen führt schließlich im weiteren Verlauf zu den beidseitig terminierten endgültigen Reaktionsprodukten.

Um bei der Untersuchung des ACE-I/D-Polymorphismus auch möglicherweise versteckte bzw. schwache Insertionen des *Alu*-repeats nachweisen zu können, führten wir, wenn das Ergebnis der PCR der Genotyp DD war, zusätzliche I-spezifische PCR durch (Shanmugam et al. 1993).

3.4.3.1 I/D-Polymorphismus-PCR

Sowohl für die PCR bzgl. des I/D-Polymorphismus als auch für die I-spezifische PCR wurde folgender Ansatz verwendet:

Zu jeweils 0.015 µg Patienten-DNA Zugabe von 20 mM Tris-HCl, 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, je 2 mM dNTP, 1.2 U Taq-Polymerase (Firma Life Technologies) und je 20 pM der jeweiligen Primer (Firma MWG).

Folgende Sequenzendienten hier beiliegend als Primer:

5'GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT3' und

5'GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC3'.

Nach der erstmaligen Hitze denaturierung über 5 min bei 94°C wurde, unter Verwendung eines Thermocyclers (Personal Cycler, Biometra), folgendes PCR-Schema über 31 Zyklen gefahren: 30 sec bei 94°C, 25 sec bei 64°C, 2 min bei 70°C. Im Anschluß an den letzten Zyklus wurde der gesamte Ansatz dann noch einmal für 7 min auf 72°C erhitzt.

Die Analyse des dabei entstandenen Produkt erfolgte dann mittels Gel-Elektrophorese. Hierbei werden DNA-Fragmente nach ihrer Größe (Molekulargewicht bzw. Zahl der Basenpaare) aufgetrennt: Die negativ geladenen Moleküle wandern bei angelegter Spannung im Agarose-Gel (1.5% Agarose-Gel, 1-fach TAE-Puffer) zur Anode, wobei zwischen Wanderungsstrecke und Logarithmus des Molekulargewichtes eine lineare Beziehung besteht. Durch Anfärben mit Ethidiumbromid, welches sich zwischen benachbarte Basenpaare schiebt und interkaliert, läßt sich dann unter UV-Anregung die DNA in Form von fluoreszierenden DNA-Ethidiumbromid-Komplexen nachweisen und mit Hilfe von DNA-Fragmenten bekannter Länge (DNA-Längenstandard IX, Roche) ihre Größe ermitteln.

Bei Anwesenheit der Insertion (I) lag ein Fragment von 597 bp vor, bei Abwesenheit (D) ein Fragment von 319 bp (Abb. 1).

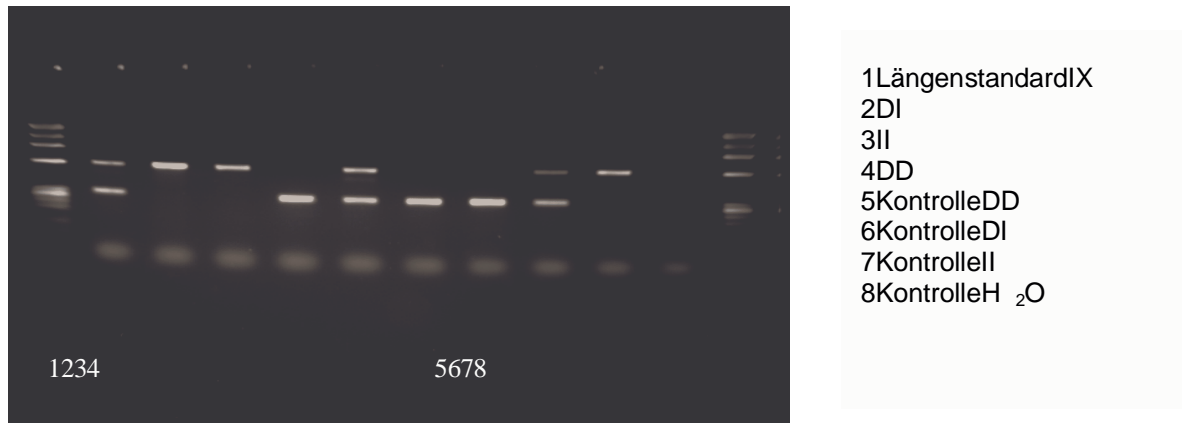


Abb. 1: Gel-Elektrophorese der I/D-Polymorphismus-PCR

3.4.3.2 I-spezifische PCR

Für die I-spezifische PCR fand ebenfalls der oben genannte Ansatz Verwendung; als Primer dienten hier folgende Sequenzen (Firma MWG):

5`TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC3` und

5`TCGCCAGCCCTCCCATGCCCATAA3`.

Es wurde dann nach folgendem Schema verfahren: Nach Denaturierung (5 min 94°C) folgten 33 Zyklen 30 sec bei 94°C, 25 sec 69°C, 2 min 72°C. Im Anschluß an den letzten Zyklus erfolgte dann noch einmal ein Erhitzen über 7 min auf 72°C.

Auch hier wurde das entstandene Produkt mit Hilfe der Gel-Elektrophorese und UV-Anregung sichtbar gemacht; I-spezifisch war hier eine Bande von 335 bp (Abbildung 2).



Abb. 2: Gelelektrophorese der I-spezifischen PCR

3.5 Rekonstruktionstechniken

Untersucht wurden Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 1986 und 1998 einer erstmaligen oder wiederholten gefäßchirurgischen Operation einer arteriosklerotisch bedingten Gefäßstenose unterzogen haben. Bei diesen Eingriffen fanden verschiedene, im Folgenden kurz erläuterte, Operationstechniken Anwendung.

3.5.1 Thrombendarteriektomie (TEA)

Hierbei wird der stenotische oder verschlossene Gefäßabschnitt mittels Overholt oder Dissektionsspatel offenausgeschält (Intima und Media) und das Gefäß direkt verschlossen oder bei Bedarf durch eine Patchplastik (mit autologer V. saphena magna) als Restenose-Prophylaxe erweitert. Diese Methode, die insbesondere bei kurzstreckigen Verschlüssen Anwendung findet, bietet den Vorteil, dass zurückgelassene Intimarestenose und hämodynamisch wirksame Wandstufen vermieden werden können. Bei längeren Verschlussprozessen, wie sie im untersuchten Patienten gut meist vorlagen, kann mit Hilfe eines Ringstrippers das Gefäß auch halbgeschlossen desobliteriert werden, obwohl die beschriebenen Nachteile gegenüber der Desobliteration unter Sicht des Operateurs bestehen (Vollmar 1996).

3.5.2 Bypass

Jenach Gefäßsituation und Lokalisation der Stenose werden hierbei prä- und poststenotische Gefäßabschnitte mittels autologer Vene (in der Regel V. saphena magna et parva) oder Kunststoffprothese (wie z. B. Dacron, Teflon, PTFE u. a.) soneuanastomosiert, dass die Kontinuität des Blutstroms wiederhergestellt ist. Dem Vorteil einer Rekonstruktion mittels autologem Material stehen Neointimaleitungen, daraus resultierende Lumenreduzierung und Neuthrombosierung bei Verwendung alloplastischen Materials gegenüber (Vollmar 1996).

3.5.3 Percutanetransluminale Angioplastie (PTA)

Bei kurzstreckigen Stenosen wird hierbei mittels Ballonkatheter unter radiologischer Kontrolle die Stenose aufgesucht und dilatiert; bei Bedarf kann im Anschluss daran eine Endoprothese (Stent) appliziert werden, die vor Rezidiv-Stenosen schützen soll.

Hauptgefahren dieser Methode sind Gefäßperforation und Embolisation von größeren abgesplitterten Fragmenten (Vollmar 1996).

3.6 Statistische Analysen

Indi statistischen Auswertungen wurden wie im Weiteren noch ausführlich beschrieben die Daten von 47 Patienten einbezogen.

Alle Analysen wurden mit Hilfe des Programms SPSS 10.0 (Statistical Program for Social Sciences) angefertigt. Für die Auswertung der nominalen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet. Hierzu wurden zunächst Kreuztabellen erstellt und die Daten dann auf asymptotische Signifikanz überprüft. Ein signifikanter Zusammenhang zweier Merkmale wurde angenommen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% oder weniger ($p < 0.05$).

Als Kontrollgruppe für die Untersuchung des ACE-Genpolymorphismus dient ein Kollektiv von 60 anamnestisch gesunden Personen in ähnlichem Alter wie das des Patientenkollektivs bei Erstmanifestation der JASK (32.8 ± 8.0 Jahre versus 34.98 ± 3.92 Jahre).

Die Ergebnisse sind im Folgenden immer in absoluten und relativen Wertendargestellt; Mittelwerte wurden mit einfacher Standardabweichung in der Form $\bar{x} \pm s$ angegeben.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patienten

Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus insgesamt 47 Patienten (19 Frauen und 28 Männern) zusammen. Das Durchschnittsalter bei der ersten Manifestation einer arteriosklerotischen Erkrankung betrug $34,98 \pm 3,92$ Jahre (Spannweite 25-40 Jahre).

Das Alter bei der ersten gefäßchirurgischen Operation war durchschnittlich $36,57 \pm 3,97$ Jahre (Spannweite 25-45 Jahre).

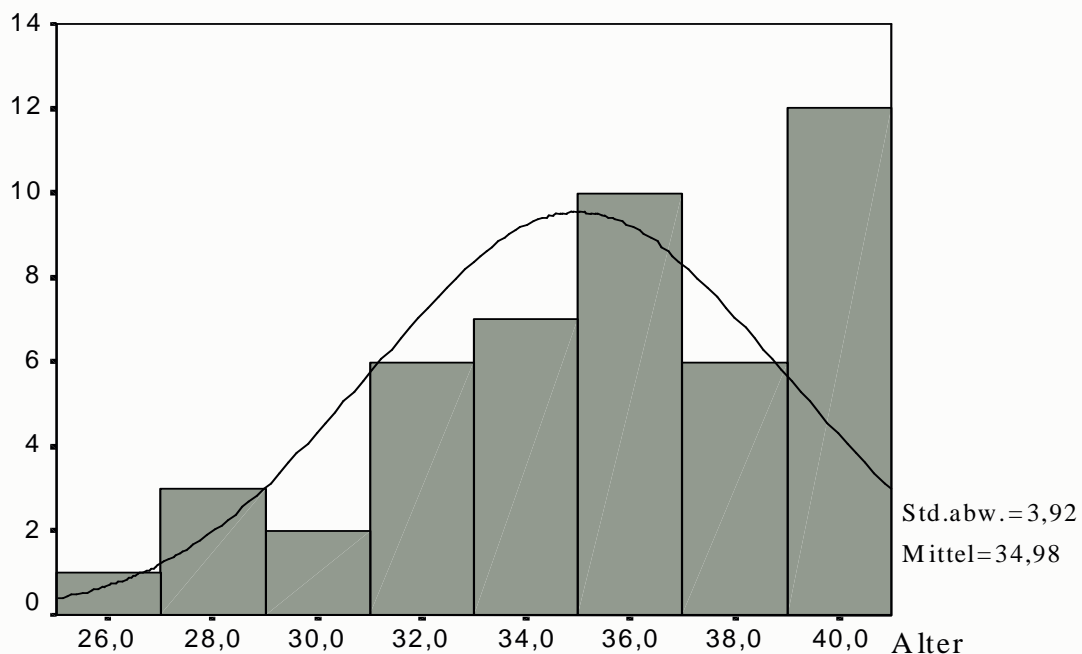


Abb.3 : Altersverteilung bei Erstmanifestation der JASK

Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit juveniler Arteriosklerose im gesamten Patientengut der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation der Heinrich-Heine-Universität bei den Operationen im Aorta-Becken-Beinarterien-Bereich (bei 370 Operationen pro Jahr in diesem Bereich) 1-1,5%, bei den Operationen der A.carotis (ca. 180 Operationen pro Jahr) 0,5-1% - ohne eine nachweisbare progrediente Tendenz was die Gesamtzahl der den Anteil der weiblichen Patienten betrifft.

4.2 Konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei der anamnestischen Erhebung der Risikofaktoren fiel auf, dass Erkrankungen wie Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, sowie eine positive Familienanamnese und ein exzessiver Nikotinabusus bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten bestanden, wohingegen eine Adipositas bei nur 34% der Patienten vorlag (Tab. 1). Ein Nikotinabusus war bei 46 der 47 untersuchten Patienten (97,9%) vorhanden und wurde daher noch eigens nach seiner Höhe unterteilt. Auffällig war hier, dass 73,9% der Patienten mehr als 20 Zigaretten pro Tag, 28,3% mehr als 40 Zigaretten pro Tag und 10,9% der untersuchten Patienten mehr als 60 Zigaretten pro Tag geraucht haben.

Bei der Erstellung des Risikoprofils fiel weiterhin auf, dass über 90% der Patienten zwei und mehr Risikofaktoren besaßen, 66% sogar drei und mehr, und noch 34% hatten vier bzw. fünf der untersuchten Risikofaktoren.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen Risikofaktoren und Progression der Arteriosklerose – gemessen am Auftreten von Rezidiv-Stenosen und – Verschlüssen bei Patienten mit diesem Risikofaktor verglichen mit Patienten ohne diesen Risikofaktor – konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 2), ebenso wenig wie ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Risikofaktoren und der Progression. Ein signifikanter Zusammenhang wurde bei Patienten mit bekannter Hyperlipoproteinämie festgestellt; diese entwickelten paradoxerweise weniger häufig Rezidive als die übrigen Patienten ($p=0.002$).

Tabelle1 :VerteilungderkonventionellenkardiovaskulärenRisikofaktoren(Mehrfachnennungen)

<i>Risikofaktoren</i>	<i>Anzahl (%)</i>
arterielleHypertonie	25 (53.2)
Adipositas	16 (34.0)
Hyperlipoproteinämie	25 (53.2)
positiveFamilienanamnese	29 (61.7)
Nikotinabusus	46 (97.9)
davonbiszu20Zig./Tag	12 (26.1)
>20bis40Zig./Tag	21 (45.7)
>40bis60Zig./Tag	8 (17.4)
>60bis80Zig./Tag	4 (8.7)
>80Zig./Tag	1 (2.2)
Anzahl der Risikofaktoren	
nureinanderbewertetenRisikofaktoren	4 (8.5)
zweiRisikofaktoren	12 (25.5)
dreiRisikofaktoren	15 (31.9)
vierRisikofaktoren	12 (25.5)
fünfRisikofaktoren	4 (8.5)

Anmerkungen:n

.s.=nichtsignifikant

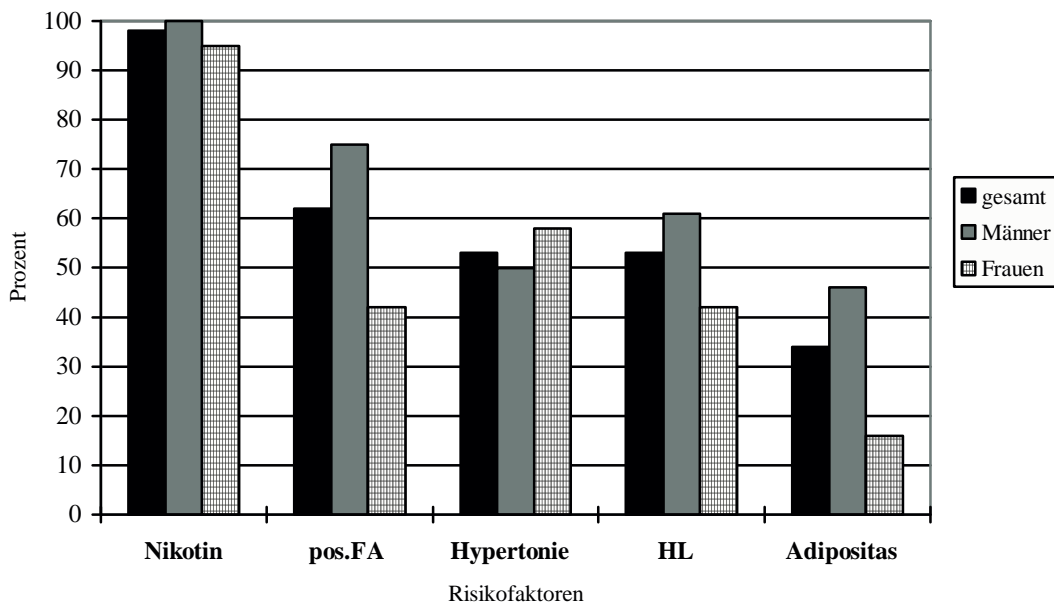


Abb.4: RisikoprofilderJASK

Tabelle2: Risikofaktoren und Progredienz der JASK

	<i>kein Rezidiv</i> (n=16)	<i>nur 1 Rezidiv</i> (n=8)	<i>>1 Rezidiv</i> (n=18)	<i>Signifikanz</i> (p-Wert)	<i>Neue ASK</i> (n=15)	<i>Signifikanz</i> (p-Wert)
Hypertonie	11(68.8%)	4(50%)	8(44.4%)	0.348(n.s.)	11 (73.3%)	0.072(n.s.)
HL	14(87.5%)	1(12.5%)	10(55.6%)	0.002	8 (53.3%)	0.737(n.s.)
Adipositas	3(18.8%)	5(62.5%)	8(44.4%)	0.088(n.s.)	3 (20%)	0.105(n.s.)
FA	12(75%)	5(62.5%)	11(61.1%)	0.666(n.s.)	5 (33.3%)	0.003
postop. Rauchen	8(50%)	2(25%)	12(66.7%)	0.094(n.s.)	6 (40%)	0.435(n.s.)

Anmerkungen: n.s.=nichts signifikant

Des Weiteren fiel ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Häufigkeit einzelner Risikofaktoren auf (Tab. 3): Bei den männlichen Patienten lag eine positive Familienanamnese und eine Adipositas signifikant häufiger vor als bei den weiblichen Patienten ($p=0.023$ bzw. $p=0.030$). Außerdem war der durchschnittliche Nikotinabusus bei Männern mit 48.03 Zigaretten pro Tag fast doppelt so hoch wie bei den Frauen mit 25.26 Zigaretten pro Tag ($p<0.001$). Die Gesamtzahl der Risikofaktoren war bei den Männern insgesamt durchschnittlich höher als bei den Frauen ($p=0.014$).

Ein Nachweis geschlechtsspezifischer Unterschiede bezüglich der Entwicklung von Rezidivender AVK konnte nicht erbracht werden.

Tabelle3: geschlechtsspezifische Unterschiede des Risikoprofils

<i>Risikofaktoren</i>	<i>Frauen</i> (n=19)	<i>Männer</i> (n=28)	<i>p-Wert</i>
arterielle Hypertonie	11(57.9%)	14(50%)	0.595(n.s.)
Adipositas	3(15.8%)	13(46.4%)	0.030
Hyperlipoproteinämie	8(42.1%)	17(60.7%)	0.210(n.s.)
pos. Familienanamnese	8(42.1%)	21(75.0%)	0.023
Nikotinabusus	18(94.7%)	28(100%)	
durchschnittlich Zigaretten/Tag	25.26	48.03	<0.001
durchschnittliche Anzahl Risikofaktoren	2.53	3.32	0.014

Anmerkungen: n.s.=nichts signifikant

4.3 Lokalisation der Arteriosklerose

Bei der Untersuchung nach Manifestationsorten einer arteriosklerotisch bedingten Gefäßstenose wurden koronare, renale, mesenteriale, aorto-iliacale, iliaco-femorale, femoro-popliteale, femoro-crurale Strombahnen sowie die A. carotis, A. subclavia und der Aortenbogen berücksichtigt. Dabei war auffällig, dass die arterielle Verschlusskrankheit sich bei 48.9% der Patienten zuerst im aorto-iliacalen Stromgebiet manifestierte (Tab.4).

Fasst man alle Lokalisationen der Erkrankung bei den Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum zusammen, überwiegt der Befall der Aorta und der Beckenarterien mit 70.2%, während die A. carotis interna bei 38.3% der untersuchten Patienten im Beobachtungszeitraum betroffen war und 31.9% der Patienten eine zusätzliche KHK aufwiesen (Tab.4).

Eine Manifestation an nur einem isolierten Gefäßareal war bei zehn Patienten (=21%) zu finden, alle übrigen hatten entweder schon von Beginn an mehrere erkrankte Gefäßabschnitte oder aber haben im Verlaufe der JASK Stenosen bzw. Verschlüsse anderer Arterien entwickelt.

Tabelle4: Lokalisation der Arteriosklerose

Gefäßgebiet	Primärmanifestation (n=47)		betroffen im gesamten Zeitraum (Mehrfachnennungen)	
	n	in%	n	in%
A. carotis interna	9	19.1	18	38.3
A. subclavia	1	2.1	2	4.3
Koronararterien	7	14.9	15	31.9
A. renalis	1	2.1	6	12.8
Mesenterialarterien	0	0	3	6.4
aorto-iliacal	18	38.3	21	44.7
iliaco-femoral	5	10.6	12	25.5
femoro-popliteal	5	10.6	5	10.6
femoro-crural	1	2.1	10	21.3

4.4 Primärrekonstruktionen

Die Auflistung der einzelnen Rekonstruktionen (mit Ausnahme der perkardiochirurgischen Eingriffe) gibt Tabelle 5 wieder.

Primär wurden die untersuchten Patienten meist (in 70.2%) einer Thrombendarterektomie unterzogen, an zweiter Stelle stand die Anlage eines Bypasses, nur bei einer Patientin wurde zunächst eine PTA durchgeführt.

Tabelle 5: Primärrekonstruktionen (n=47)

<i>Operationstechnik</i>		<i>Anzahl(%)</i>	<i>Restenose(%)</i>
TEA		33(70.2)	17(51.5)
davon	A.carotisint.	12	4
	aorto-iliacal	16	10
	iliaco-femoral	3	3
	A.renalis	1	
	Aortenbogen	1	
Bypass		13(27.7)	9(69.2)
davon	aorto-femoral(AFB)	5	3
	aorto-iliacal(AIB)	1	1
	iliaco-femoral(IFB)	2	1
	femoro-femoral(FFB)	1	1
	femoro-popliteal(FPB)	1	
	femoro-crural(FCB)	3	3
PTA		1(2.1)	Eingriffsmislungen

4.5 Postoperativer Verlauf und Folgeoperationen

Die Untersuchung des postoperativen Verlaufs erfolgte mittels anamnestischer Angaben, Arztbriefen und OP-Berichten. Die vollständige Auswertung war bei 42 Patienten möglich, bei den übrigen fünf Patienten war eine Evaluation nur über einen Teil des Beobachtungszeitraums möglich, da diese zum Teil kurze Zeit nach der Erstoperation verstorben sind bzw. nicht mehr auffindbar waren.

Insgesamt wurden bei allen Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum, welcher durchschnittlich 6.98 ± 3.85 Jahre betrug, 79 weitere Operationen am Ort der Primärmanifestation durchgeführt, zusätzlich acht weitere Operationen an Gefäßen, die zunächst bei Erkrankungsbeginn noch nicht betroffen waren.

Tabelle 6 gibt die Anzahl der Rezidiv-Operationen in zeitlicher Einteilung wieder.

Tabelle 6: Postoperativer Verlauf und Rezidiv-Operationen (n=79)

<i>Zeitraum postoperativ</i>	<i>Anzahl der Rezidiv-OP (%)</i>
bis zu 3 Monate	11 (13.9)
3 bis 12 Monate	22 (27.9)
1 bis 3 Jahre	17 (21.5)
3 bis 5 Jahre	9 (11.4)
5 bis 10 Jahre	15 (19.0)
10 Jahre und später	5 (6.3)

Den größten Teil der Folgeoperationen beobachteten wir im Zeitraum der ersten drei postoperativen Jahre (63.3%). Bei den Komplikationen innerhalb der ersten drei Monate handelte es sich zu etwa 72% um Thrombektomien bei Sofort-Verschlüssen der arteriellen Rekonstruktionen, in den anderen Fällen um Hämatomausräumungen und Revisionen bei Nachblutungen.

Zur Amputation kamen bei insgesamt sieben Patienten (= 14.9%), davon sechs Männer und eine Frau). Eine Häufung von bestimmten Risikofaktorkonstellationen konnte in dieser Gruppe nicht ausgemacht werden; auffällig war jedoch, dass sechs dieser sieben Patienten ihren Nikotinabusus auch nach der ersten Operation noch fortgesetzt hatten.

4.5.1 Postoperativer Verlauf nach primärer Thrombendarteriektomie

Bei den insgesamt 33 durchgeführten Thrombendarteriektomien wurden zum Untersuchungszeitpunkt bei 17 Patienten (= 51.5%) Rezidive nachgewiesen. Davon traten 13 innerhalb der ersten drei Jahre nach der Operation auf.

Die am häufigsten durchgeführte TEA der aorto-iliacalen Gefäße zeigte in zehn von 16 Fällen (= 62.5%) Restenosen, die der A. carotis interna in vier von zwölf Fällen (= 33.3%), bei der TEA der iliaco-femorale Gefäße zeigte sich bei allen drei Patienten postoperativ erneut Stenosen.

4.5.2 Postoperativer Verlauf nach primärer Anlage eines Bypasses

Von den insgesamt 13 Patienten, die primär mit einem Bypass versorgt wurden, bekamen neun (= 69.2%) im weiteren Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv, davon alle fünf (= 55.6%) in den ersten drei Jahren nach der Operation.

Die am häufigsten angelegten aorto-femorale Bypasses wiesen in drei von fünf Fällen (= 60%), die femoro-crurale in drei von drei Fällen (100%), die iliaco-femorale in einem von zwei Fällen (50%) wiederholte Verschlüsse auf. Auch der femoro-femorale Bypass und der aorto-iliacale Bypass zeigten beide postoperativ Restenosen.

4.5.3 Postoperativer Verlauf nach primärer PTA

Bei der einzigen primär durchgeführten PTA kam es schon während der Dilatation zu einer Dissektion und anschließender Thrombose, sodass der Patient sofort ein Bypass angelegt wurde. Im weiteren Verlauf wurden bei dieser Patientin noch insgesamt sieben weitere gefäßchirurgische Eingriffe durchgeführt, letztendlich war eine Amputation des Unterschenkels unumgänglich.

Tabelle 7 zeigt das zeitliche Auftreten erstmaliger Rezidive bei primärer TEA und primärem Bypass im Vergleich.

Tabelle7: zeitliches Auftretendererster Rezidive

Zeitpostoperativ	TEA(n=33)	Bypass(n=13)	gesamt
bis zu 3 Monaten	5	2	7(26.9%)
3 bis 12 Monate	2	2	4(15.4%)
1 bis 3 Jahre	6	1	7(26.9%)
3 bis 5 Jahre	4	1	5(19.2%)
5 bis 10 Jahre	-	3	3(11.5%)
gesamt	17(51.5%)	9(69.2%)	26(=100%)

4.6 Postoperativer Nikotinabusus und Progression der Arteriosklerose/Rezidive

Von 46 rauchenden Patienten (nur eine Patientin hatte präoperativ nie geraucht) setzten postoperativ 22 Patienten (47.8%) ihren Nikotinabusus fort, 18 Patienten (39.1%) gaben an, diesen nach der ersten Operation eingestellt zu haben. Von den übrigen sechs Patienten, die präoperativ geraucht hatten, waren keine Informationen diesbezüglich zu erhalten (teils verstorben, teils nicht mehr auffindbar).

Unter den postoperativen „Nichtrauchern“ fand sich insgesamt zehn Patienten, die ein Rezidiv entwickelten (=55.6%), unter den postoperativen „Rauchern“ 14 (=63.6%).

Zum Erhebungszeitpunkt 1999 gaben zwölf der inzwischen 18 nicht rauchenden Patienten (=66.7%) an, beschwerdefrei zu sein, bei den weiterhin rauchenden Patienten waren dies neun von 22 (=40.9%, siehe Tabelle 8).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativem Nikotinabusus und Rezidivhäufigkeit ($p = 0.094$), Neuauftreten einer ASK an einem bisher nicht betroffenen Stromgebiet ($p = 0.435$) oder subjektiver Beschwerdefreiheit ($p = 0.065$) konnte in der statistischen Analyse allerdings nicht nachgewiesen werden.

Tabelle8: Auswirkung des postoperativen Nikotinabusus

	postop. Nichtraucher	postop. Raucher	p-Wert
Anzahl	18(45%)	22(55%)	
Rezidiv	10(55.6%)	14(63.6%)	0.094(n.s.)
1999 beschwerdefrei	12(66.7%)	9(40.9%)	0.065(n.s.)
Neue JASK	6(33.3)	6(27.3)	0.435(n.s.)

Anmerkungen: n.s. = nichtsignifikant

4.7 Frequenzen der ACE-Genotypen im Untersuchungskollektiv im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und in Bezug auf die Höhe des ACE im Serum

Die Untersuchung des ACE-Gen-Polymorphismus ergab bei sechs Patienten den Genotyp II, bei 18 den Typ DI und bei fünf Patienten den Typ DD. Diese Werte wichen in ihrer relativen Häufigkeit kaum von den endergesunden Kontrollgruppe ab ($p=0.863$, siehe Tabelle 9).

Bei der Untersuchung des Serumspiegels des Angiotensin-converting-Enzyms wurden erhöhte Werte bei Personen des Genotyps DD sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe ermittelt ($p=0.914$).

Tabelle 9: Vergleich Patienten/Kontrollgruppe

	Patienten	Kontrollgruppe	Signifikanz (p-Wert)
Verhältnis Männer/Frauen	20:9	30:30	
Alter	34.98 ± 3.92	32.8 ± 8.0	
Genfrequenzen			0.863 (n.s.)
Häufigkeit II	20.7%	21.7%	
Häufigkeit DI	62.1%	56.7%	
Häufigkeit DD	17.2%	21.7%	
Höhe ACE im Serum			0.914 (n.s.)
Höhe ACE (U/l) bei II	87.0 ± 19.2	64.7 ± 19.3	
Höhe ACE (U/l) bei DI	86.1 ± 23.5	94.9 ± 27.4	
Höhe ACE (U/l) bei DD	131.0 ± 22.2	114.9 ± 21.9	

Anmerkungen: n.s. = nichtsignifikant

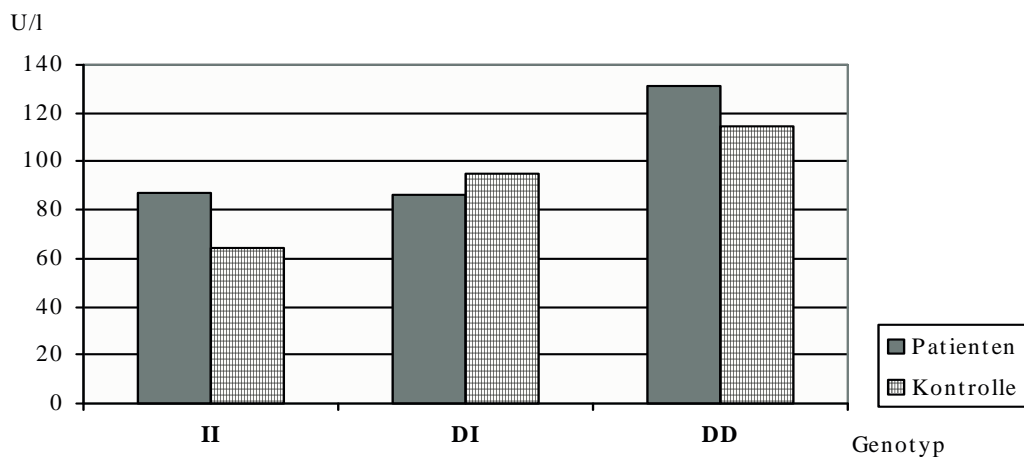


Abb. 5: ACE im Serum

Eine Assoziation des DD-Genotyps mit einzelnen Risikofaktoren ließ sich nicht feststellen (Tabelle 10), auch zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem ermittelten Genotyp und der Anzahl der RF ($p=0.094$), dem Auftreten von Rezidiven ($p=0.783$) bzw. der Beschwerdefreiheit zum Untersuchungzeitpunkt ($p=0.437$).

Tabelle 10: Genotypen und Risikofaktoren/Progredienz der JASK

	<i>Genotyp DD</i> (n=5)	<i>Genotyp DI</i> (n=18)	<i>Genotyp II</i> (n=6)	<i>Signifikanz</i> (p-Wert)
Hypertonie	3(60%)	9(50%)	5(83.3%)	0.356(n.s.)
Hyperlipoproteinämie	4(80%)	13(72.2%)	4(66.7%)	0.885(n.s.)
Adipositas	3(60%)	3(16.7%)	2(33.3%)	0.149(n.s.)
Familienanamnese	4(80%)	10(55.6%)	4(66.7%)	0.588(n.s.)
Rezidiv	3(60%)	9(50%)	3(50%)	0.783(n.s.)
neue JASK	0	8(44.4%)	3(50%)	0.153(n.s.)
beschwerdefrei	4(80%)	9(50%)	4(66.7%)	0.437(n.s.)

Anmerkungen: n.s.=nichts signifikant

5 DISKUSSION

5.1 Bedeutung der juvenilen Arteriosklerose

Schon frühere Studien zeigten, dass die juvenile Arteriosklerose ein relativ seltenes Krankheitsbild ist. So berichteten DeBakey et al. 1964 erstmals über 47 Patienten unter 40 Jahren mit peripherer arterieller Verschlusskrankung, welche gerade einmal 1.4% ihrer gesamten Klientel ausmachten. Auch in neueren Untersuchungen, wie zum Beispiel in der von van Goor und Boontje 1995 mit 29 betroffenen Patienten, die 2% des Gesamtpatientenguts mit AVK ausmachten und bei anderen Autoren, die mit relativ kleinen Fallzahlen arbeiteten, wird deutlich, dass diese Erkrankung nicht sehr häufig ist. Allerdings bleibt hier zu bedenken, dass alle diese Studien nur über Patienten berichten, bei denen die Arteriosklerose auch Verschluss Symptome hervorgerufen hat, die pathoanatomischen Studien von Strong et al. 1992 und Kadar 1999 zeigen, dass die Prävalenz der juvenilen – noch asymptomatischen - Arteriosklerose sehr viel größer ist. In der vorliegenden Studie betrug der Anteil entsprechender Patienten 0.5% bis 1.5% - je nach Ort der arteriosklerotischen Läsion - des Gesamtpatientenguts der Gefäßchirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und ist damit als vergleichbare einzustufen.

Trotzdem ist die juvenile Arteriosklerose die häufigste Ursache für die arterielle Verschlusskrankheit (Miani et al. 1984; Hallett et al. 1985) und von Amputationen der unteren Extremitäten bei Patienten unter 40 Jahren (Levy et al. 1996).

Eine Präferenz des männlichen Geschlechts war in dieser Studie mit 28:19 (=59.6%) nicht so ausgeprägt wie in anderen Untersuchungen (zum Beispiel hatten Aronson et al. 1989, einen Anteil von 75.7% Männern; Harris et al. 1996 85% Männer).

Auffällig war, dass bei 37 Patienten (=79%) von Beginn der Erkrankung an oder in deren Verlauf Stenosen bzw. Verschlüsse an mehreren betroffenen Gefäßabschnitten auftraten. Bei den übrigen zehn Patienten liegt die Vermutung nahe, dass auch diese im weiteren Krankheitsverlauf noch Läsionen in anderen Arterien entwickeln werden, daher angemerkt werden muss, dass der Abstand von Untersuchung und Erstoperation mit Zeiträumen von 1 bis 13 Jahren (durchschnittlich 6.98 ± 3.85 Jahre) relativ heterogen ist.

Wenn auch der junge Patient mit AVK im Alltag einer Gefäßchirurgischen Klinik selten sein mag, so ist diese Erkrankung insofern von Bedeutung, als dass sie in ihrem Ausmaß und ihrem Verlauf meist mehrere Eingriffe erfordert. So zeigten Valentine et al.

1999 in einer prospektiven Studie, dass von 51 Männern mit juveniler Arteriosklerose 41% mehrmals operiert werden mussten, weil die Arteriosklerose weiterfortschritt.

Olsen et al. berichteten 1988, dass der Großteil der von ihnen untersuchten Patienten mit juveniler Arteriosklerose im Beobachtungszeitraum Rezidive bzw. weitere arteriosklerotische Verschlüsse entwickelte. Im Vergleich zu älteren Patienten mit Arteriosklerose beobachteten Allen et al. 1995 häufigere chirurgische Revisionen bei ihren unter 50-jährigen Patienten.

Auch van Goor und Boontje stellten 1995 eine Rezidivquote von 72% bei den von ihnen untersuchten Patienten mit juveniler Arteriosklerose fest.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt bei 27 der 47 Patienten (=57.5%) Rezidive nachgewiesen; wie auch Levy et al. 1994 beschrieben, traten die meisten postoperativen Restenosen schon sehr früh auf, in dieser Studie zu 41.8% bereits im ersten postoperativen Jahr. Berücksichtigt man die Tatsache, dass einige Patienten nur ein Jahr postoperativ beobachtet wurden, kann man erwarten, dass bei einer späteren Erhebung diese Quote wahrscheinlich noch höher liegen wird. Auch die hohe Anzahl von insgesamt 87 weiteren gefäßchirurgischen Eingriffen zeigt, dass die Behandlung der juvenilen Arteriosklerose meist nicht mit nur einer Operation erfolgen kann.

Um genauere Daten zu Rezidiv-Häufigkeiten zu erhalten, wäre es sicher sinnvoll, prospektiv ein Patientenkollektiv mit einem homogeneren postoperativen Beobachtungszeitraum zu untersuchen, was angesichts der Seltenheit der juvenilen Arteriosklerose einige Schwierigkeiten bereiten dürfte. So haben auch Olsen et al. 1988, für ihre Nachuntersuchungen Abstände zur Erstoperation zwischen 54 und 138 Monaten (durchschnittlich 102 Monate), Valentine et al. 1990 sechs Monate bis sieben Jahre (durchschnittlich 26.6 Monate), und McCready et al. 1984 42 bis 156 Monate (durchschnittlich 52 Monate) hinnehmen müssen.

Bei 38.3% der untersuchten Patienten manifestierte sich die Arteriosklerose zunächst im aorto-iliacalen Stromgebiet, wie es auch schon von Hansel et al. 1995 beobachtet wurde. Eine primäre Manifestation an Koronararterien oder A.carotis interna (ACI) war mit 15% bzw. 19% allerdings auch sehr häufig. Im langfristigen Verlauf zeigte sich zwar, dass sich die Arteriosklerose immer mehr auch auf die Beinarterien ausdehnte, gleichzeitig aber auch insgesamt 38% der Patienten Stenosen der ACI bzw. 32% eine Koronarsklerose entwickelten (Tab.3).

Die Gefahr der Entwicklung einer zusätzlichen frühen koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit juveniler Arteriosklerose beschrieben auch schon Valentine et al. 1990

und forderten daher eine sorgfältige Überwachung der Betroffenen. Dormandy et al. wiesen 1999 bei 40 bis 60% der Patienten mit pAVK eine gleichzeitig bestehende KHK, bei 60% eine gleichzeitig bestehende cerebrovasculäre Erkrankung nach, und schlugen daher vor, die juvenile Arteriosklerose als einen aggressiven systemischen Prozess zu betrachten.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der verschiedenen angewandten Operationstechniken konnte nicht ausgemacht werden. Während 69.6% der Patienten zunächst durch eine Thrombendarteriektomie (TEA) behandelt wurden, bei denen in 51.5% der Fälle bis 1999 ein wiederholter Eingriff notwendig war, wurde nur 28.3% der Patienten primär durch Anlage eines Bypasses behandelt; von diesen wiesen 1999 69.2% eine Rezidivstenose auf ($p=0.275$). Betrachtet man nur das erste postoperative Jahr, zeigt sich auch hier in der Rezidivquote kaum ein Unterschied ($p>0.1$) zwischen TEA (sieben Rezidive) und Bypass (vier Rezidive). Bei insgesamt sieben Patienten (14.9%) kam es im weiteren Verlauf zu Amputationen in verschiedener Höhe. Dieses Ergebnis ist durchaus vergleichbar mit dem von Harris et al. 1996, das zeigte, dass bei jungen Patienten mit AVK häufiger amputiert werden musste als bei älteren (dort: 17% versus 3.9% in der Vergleichsgruppe der über 50-jährigen). Dies entspricht in etwa auch der Amputationsrate von 17%, die Olsen et al. 1988 bei ihren Patienten beobachteten. Gerade diese häufigen Rezidive und hohen Amputationsraten brachten McCready et al. 1984 dazu, die juvenile Arteriosklerose als „virulent disease“ zu bezeichnen. Mit dem Problem der häufigen Rezidive befassen sich zur Zeit viele Studien, die die unterschiedlichen Ansätze der Genterapie in der Gefäßchirurgie untersuchen. So zeigte die PREVENT-Studie (Mann et al. 1999), dass Patienten der ersten Generationeninterponat vor der Anlage eines aorto-coronar-venösen Bypasses mit einer Oligodesoxynucleotid-Lösung behandelt wurde aufgrund des dadurch blockierten Zellzyklus der intimalen Zelle eine deutlich geringere Restenose-Rate aufwies. Andere Studien überprüfen die Möglichkeit, durch Einbringen bestimmter Gene in die Gefäßwand während einer Angioplastie, oder durch Einsetzen von genterapeutisch veränderten Stents, die postoperative Verschlussrate zu verringern (Machens et al. 2001). Vielleicht werden hiervon in der Zukunft gerade auch die Patienten mit der juvenilen Arteriosklerose profitieren können.

5.2 Risikoprofil der juvenilen Arteriosklerose

Die in die Studie aufgenommenen Patienten wiesen fast alle eine Vielzahl der untersuchten Risikofaktoren auf. So besaßen 90% mindestens zwei der untersuchten Risikofaktoren, zwei Drittel sogar drei und mehr und ein Drittel sogar vier bzw. fünf der Faktoren. Dies zeigt, dass die frühzeitige Entstehung der Arteriosklerose wohl durch das gemeinsame Auftreten vieler Risikofaktoren begründet ist. Auffällig ist hier, dass die untersuchten männlichen Patienten durchschnittlich mehr Risikofaktoren besaßen als die weiblichen (3.32 versus 2.53, $p = 0.014$). Es konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl der Faktoren und der Häufigkeit postoperativer Rezidive nachgewiesen werden ($p = 0.545$).

Auch konnte das Auftreten von Rezidiven nicht direkt mit einem bestimmten Risikofaktor assoziiert werden.

Es stellte sich aber heraus, dass Patienten mit bekannter Hyperlipoproteinämie seltener Rezidive entwickelten als Patienten ohne bekannte Fettstoffwechselstörungen ($p = 0.002$).

Möglicherweise kann diese Tatsache dadurch erklärt werden, dass gerade diese Patienten, bei denen schon bei Erstmanifestation der JASK die Hyperlipoproteinämie als Risikofaktor erkannt wurde, im weiteren Verlauf durch lipidsenkende Therapie bzw. Umstellung der Ernährung einen ihrer Risikofaktoren eliminieren konnten. Dies konnte aber nicht sicher geklärt werden, da nur ein Teil dieser Patienten eine lipidsenkende Therapie erhielt und auch bei diesen keine Laboruntersuchungen zu deren Effektivität durchgeführt wurden.

Der wichtigste Risikofaktor der juvenilen Arteriosklerose scheint, wie es auch schon Evans et al. 1987 und Aronson et al. 1989 beschrieben, der Nikotinabusus zu sein, der bei 46 unserer 47 Patienten vorlag. Auch andere Studien, die das Risikoprofil des jungen Patienten mit Arteriosklerose mit dem des älteren Patienten verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass ersterer häufiger einen Nikotinabusus (Allen et al. 1995; Harris et al. 1996) aufwies, wohingegen der ältere Patient häufiger an Diabetes mellitus und Hypertonus litt. (Leijdekkers et al. 1999).

Während in der Literatur ein bestehender Hypertonus bei Patienten mit juveniler Arteriosklerose mit Prozentwerten von 18% (Valentine et al. 1990) bis 42% (Harris et al. 1996) angegeben wird, konnte er in dieser Studie bei 53% der Patienten gefunden werden. Allerdings muss hier zur Diskussion gestellt werden, dass ein arterieller Hyperto-

nus nicht nur eine arteriosklerotische Läsion hervorrufen bzw. verstärken kann, sondern auch gerade durch eine arteriosklerotische Stenose bedingt sein kann. Bei den untersuchten Patienten waren leider keine zuverlässigen Angaben über den zeitlichen Zusammenhang zwischen Auftreten des Hypertonus und Manifestation der Verschlusskrankheit zu evaluieren. Das Auftreten von Hyperlipoproteinämien bei 53% der untersuchten Patienten ist etwas häufiger als in vorangegangenen Untersuchungen beschrieben (zum Beispiel v. Goor und Boontje 1995 mit 21%, Leijdekkers et al. 1999 mit 47%). Eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen wurde bei über 60% der Patienten evaluiert, wie es in ähnlicher Weise auch schon Leijdekkers et al. 1999 mit 53% und Valentine et al. 1990 mit 55% beobachteten. Tabelle 11 zeigt einen Vergleich der in der Literatur beschriebenen Risikoprofile mit den in dieser Studie ermittelten Ergebnissen.

Tabelle 11: Vergleich der in der Literatur beschriebenen Risikoprofile

<i>Autor</i>	<i>Altersgrenze (Jahre)</i>	<i>Fallzahl</i>	<i>Nikotin (%)</i>	<i>H(%)</i>	<i>HL (%)</i>	<i>FA (%)</i>	<i>Männer (%)</i>
Levy et al. 1994	40	109	85	47	27	o.A.	66
Levy et al. 1996	40	30	87	50	30	o.A.	63
McCready et al. 1984	40	25	100	o.A.	52	100	56
v. Goor/Boontje 1995	40	29	93	28	21	21	62
Valentine et al. 1990	40	22	86	18	27	55	86
eigene Studie	40	47	98	53	53	62	60

Anmerkungen: o.A.=ohne Angabe

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern zeigen sich für die Risikofaktoren Adipositas und positive Familienanamnese, die bei den männlichen Patienten deutlich häufiger anzutreffen waren als bei den weiblichen ($p=0.030$ bzw. $p=0.023$). Auch unterschieden sich Männer und Frauen deutlich in der Höhe ihres Nikotinkonsums, der bei den Männern mit 48 Zigaretten pro Tag fast doppelt so hoch war wie bei den Frauen.

Man könnte also aus diesen Ergebnissen schließen, dass der typische Patient mit juveniler Arteriosklerose meist männlich ist, raucht, und oft eine positive Familienanamnese sowie eine Hyperlipoproteinämie aufweist. Um dies zu veranschaulichen sei im Folgenden die Krankengeschichte eines der untersuchten Patienten beispielhaft kurz skizziert:

Der Patient Herr T., Jahrgang 1963, gibt anamnestisch einen Nikotinabusus von 80 Zigaretten pro Tag an, es besteht eine Hyperlipoproteinämie und eine Adipositas ersten Grades (BMI=28.5). Des Weiterensind sowohl bei beiden Eltern als auch beim Bruder des Patienten arteriosklerotisch bedingte Erkrankungen bekannt Herr T. gibt in der Anamnese einen Beginn der Claudicatio-Symptomatik im Jahre 1990 im Alter von 27 Jahren an. 4 Jahre später war bereits eine erste Gefäßoperation erforderlich. Damals wurde zunächst eine TEA mit Patchplastik der infrarenalen Aorta und der rechten A. iliaca communis, sowie eine Patchplastik des Abgangs der linken A. iliaca communis durchgeführt (Abb.6).

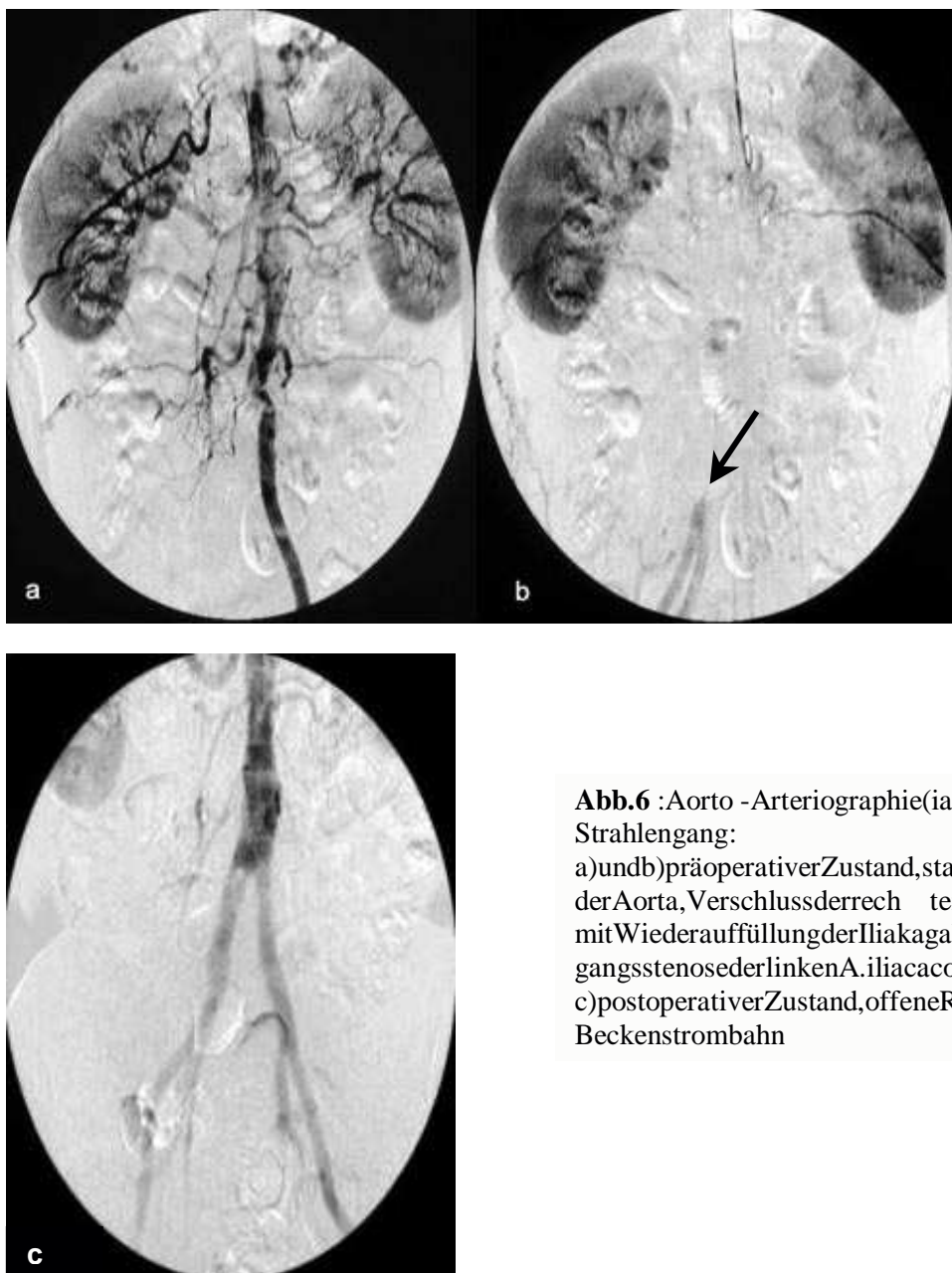


Abb.6 :Aorto -Arteriographie(ia. DSA),frontaler Strahlengang:
a)und b)präoperativer Zustand,starke Sklerosierung der Aorta,Verschluss der rechten A.iliacacommunis mit Wiederauffüllung der Iliakagabel(Pfeil), Abgangsstenose der linken A.iliacacommunis
c)postoperativer Zustand,offene Rekonstruktion der Beckenstrombahn

1997 war wegen eines erneuten Beckenarterienverschlusses ein wiederholter Eingriff nötig. Hierbei wurden zunächst Arterien des Beckens und des rechten Oberschenkels frustriert thrombektomiert und schließlich ein femoro-femorales suprapubisches Crossover-Bypass von links nach rechts, sowie eine Kunststoff-Patchplastik der linken A. femoralis communis angelegt (Abb.7).

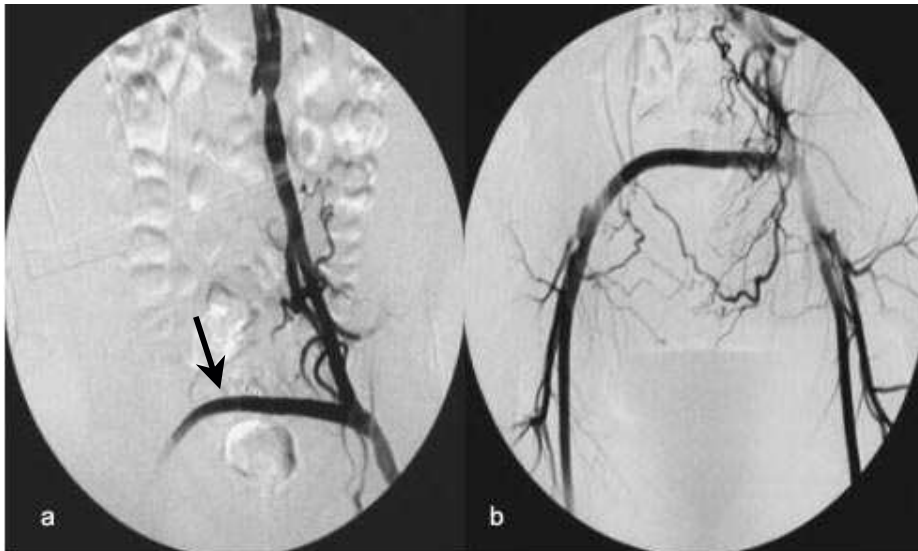


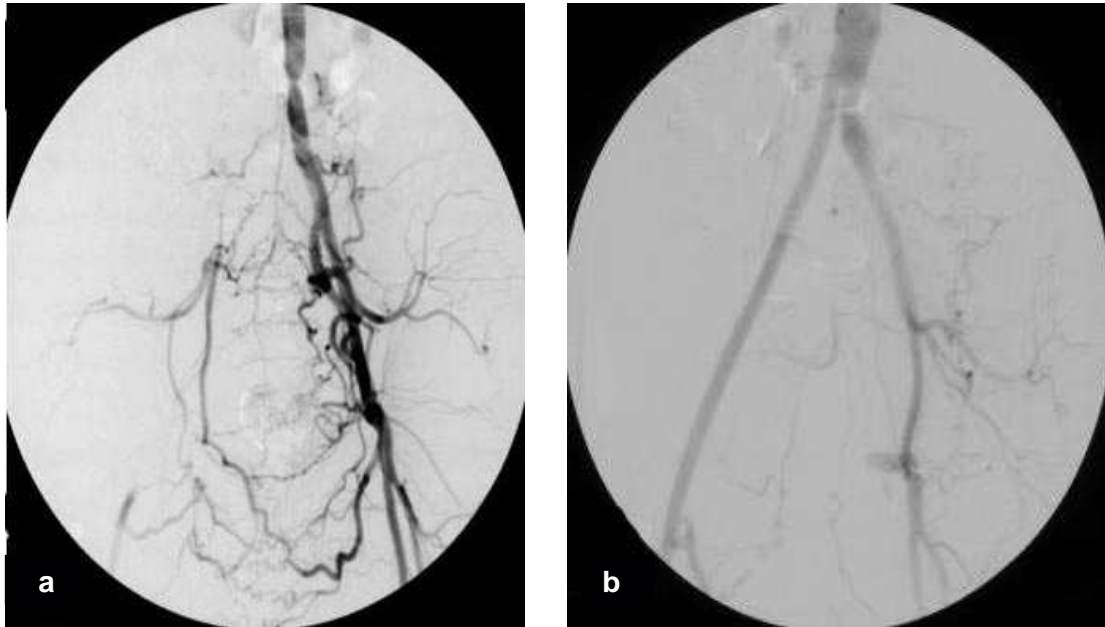
Abb.7 :Aorto-Arteriographie, frontaler Strahlengang. Zustand nach Anlegen des Crossover-Bypasses (Pfeil)

Wenige Tage postoperativ musste wegen einer akuten Thrombembolie des Tractus tibiofibularis (Pfeil) eine Thrombektomie des rechten Unterschenkels durchgeführt werden (Abb.8).



Abb.8 :Beinarteriographie, frontaler Strahlengang. Thrombembolie des rechten Unterschenkels (Pfeil)

Die extrem schnelle Progredienz der juvenilen sklerosierenden Erkrankung führte sehr bald zu Reverschlüssen, so dass der Patient bereits im Oktober 1997 in der Klinik für Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf aufgenommen wurde, wo ihm ein aorto-iliacaler Bypass links und ein aorto-profunder Bypass rechts angelegt wurden



(Abb.9).

Abb.9 : Aorto-Arteriographie, frontaler Strahlengang.

- a) Zustand präoperativ. Nunmehr ist die gesamte rechte Beckenstrombahn verschlossen; lediglich die A. iliaca int. ist noch perfundiert
 b) Kontrollenach Wiederherstellung der Beckenarterien

Im April 1998 wurde, wegen eines peripheren Verschlussprozesses am rechten Bein ein femoro-poplitealer Venenbypass implantiert. Da die Erkrankung trotz alledem immer weiter in ein Stadium IV nach Fontaine abglitt, wurde Herr T. von Juni bis September 1999 zunächst der rechte Unterschenkel, und schließlich, nach Infektion des Stumpfes, auch der rechte Oberschenkel, amputiert.

Im Dezember 1999 begabsich der Patient wegen eines chronischen Leriche-Syndroms erneut in die Universitätsklinik Düsseldorf, wo die Anlage eines beidseitigen aorto-femoralen Prothesenbypasses sowie eine Profundaplastik des linken Beines erfolgten. NurfünfTagenachdiesemEingriffwareneineThrombektomie des rechten Prothesen-schenkels, sowie eine Nachamputation des Oberschenkels notwendig (Abb.10).

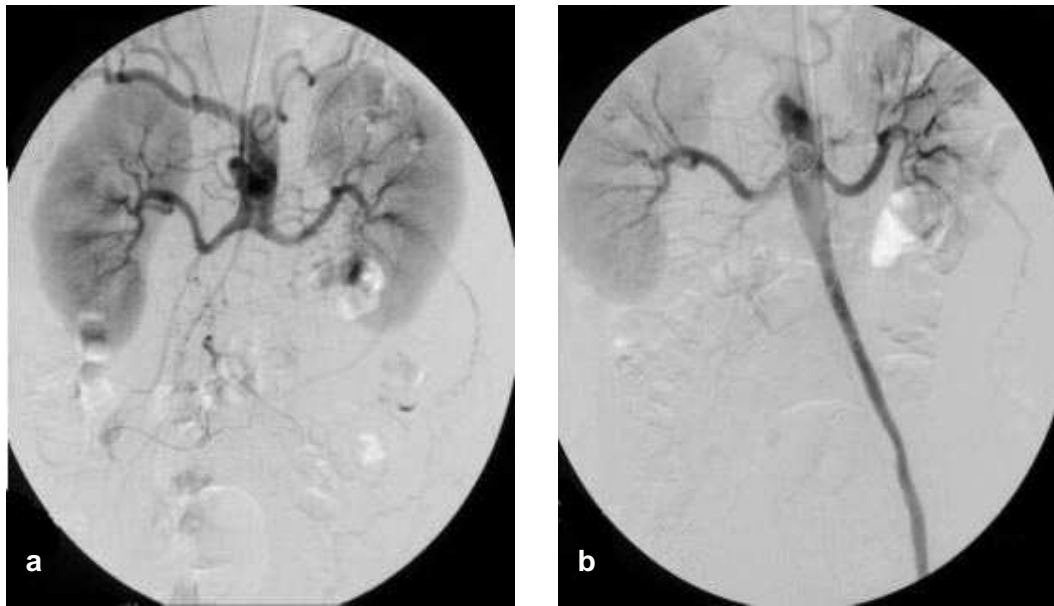


Abb.10 :Aorto-Arteriographie,frontalerStrahlengang.
a)chron.Leriche-Syndrom(hoherAortenverschluss),
b)Zustand6MonatepostoperativmitpersistierendemBeckena rterienverschlußrechts,wobei
nunauchdieinnereBeckenschlagaderverschlossenist

Herr T. setzt seinen Nikotinabusus bis heute (Juli 2002) fort, auch die Adipositas besteht weiterhin. Es wurden keine weiteren Rekonstruktionen bzw. Amputationen durchgeführt. Arteriosklerotische Läsionen in anderen Gefäßterritorien sind nicht bekannt. Die Genotypisierung bezüglich des ACE-I/D-Polymorphismus ergab einen DI-Typ bei normalem ACE-Serumspiegel.

5.3 Einfluss des Nikotinabusus auf Entstehung und Progression der juvenilen Arteriosklerose

Die meisten „Risikofaktoren“ der Arteriosklerose sind laut Dormandy et al. 1999, eigentlich nur Assoziationen, doch der Nikotinabusus scheint ein wirklicher Risikofaktor insbesondere für das frühe Auftreten der Arteriosklerose zu sein. Dies beschrieben schon Evans et al. 1987 und Aronson et al. 1989, und auch die vorliegende Studie, bei der die Patientenzu fast 98% Raucher waren, lässt dies vermuten.

Howard et al. wiesen 1998 nach, dass sowohl aktives Rauchen als auch die Rauch-Exposition mit einer Verdickung der Intima und der Media assoziiert werden kann. Da diese Auswirkungen eben nicht abhängig vom gegenwärtigen Rauchverhalten, sondern proportional zur Dauer des Nikotinkonsums - gemessen in pack years (Dauer in Jahren multipliziert mit Anzahl der Zigaretten pro Tag, dividiert durch 20) - sind, schlugen sie vor, den Effekt des Rauchens auf die Arteriosklerose als einen kumulativen und irreversiblen zu betrachten.

Zum Einfluss des Nikotins auf die Entstehung der Arteriosklerose werden in der Literatur verschiedene Möglichkeiten diskutiert. Astrup et al. machten 1973 und Dullaart et al. 1994 vor allem Veränderungen im Lipidstoffwechsel dafür verantwortlich. Sasaki et al. zeigten 1997, indem sie 14 Patienten während eines dreimonatigen Nikotinverzichtes beobachteten, dass eine Beendigung des Rauchens die Resistenz der LDL gegenüber Oxidation erhöht. Da nur das oxidierte LDL von den Makrophagen überscavenger Rezeptoren aufgenommen wird und für die Entstehung der Arteriosklerose von Bedeutung ist, folgert man daraus, dass die LDL-Oxidation – verstärkt durch den Nikotinabusus – der entscheidende Prozess bei der Entwicklung und der Progression der Arteriosklerose ist.

McGill et al. zeigten 1997, dass sich bei Rauchern vor allem in der Aorta abdominalis vermehrt Läsionen finden lassen. Die PDAY Research Group wies 1990 eine Häufung fortgeschrittener Läsionen auch in den Koronararterien bei Rauchern nach und Poredos et al. berichteten 1999 über Veränderungen in der A. carotis interna abhängig von Höhe und Zeitraum des Nikotinkonsums.

Einen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und Auftreten von fortgeschrittenen arteriosklerösen Läsionen gerade bei jungen Menschen beschrieben Zieske et al. 1999, indem sie zeigten, dass sich in den Koronararterien junger Raucher postmortem doppelt so viele fortgeschrittene Läsionen nachweisen lassen als bei jungen Nichtrauchern.

Auch auf die Progression der juvenilen Arteriosklerose scheint der Nikotinabusus großen Einfluss zu haben. So wurde von Provan et al. 1987 nachgewiesen, dass Patienten, die nach der Gefäßrekonstruktion ihren Nikotinabusus fortgesetzt hatten, häufiger Rezidive entwickelten als die operierten Nichtraucher. Hierzu untersuchte er 326 Patienten, die entweder eine aortobifemorale oder einen femoropoplitealen Bypasser erhalten hatten und stellte fest, dass die Erfolgsrate bei den Patienten, die postoperativ das Rauchen aufgegeben hatten, ähnlich hoch war (bei den aortobifemoralen Bypässen 77%) wie die derjenigen Patienten, die schon präoperativ Nichtraucher waren (71%), während die der postoperativ weiterrauchenden Patienten mit nur 42% erheblich schlechter war. Auch die Ergebnisse von Robicsek et al., 1975, zeigen schon, dass das postoperative Ergebnis erheblich vom fortgesetzten Nikotinkonsum beeinflusst wird. So ermittelte er für weiterrauchende Patienten dreifach erhöhte Verschlussraten der angelegten Bypässe. Stonebridge dagegen gab 1994 zu bedenken, dass - verschiedenen Studien zufolge - nur ein Drittel der Patienten einen bestehenden Nikotinabusus postoperativ fortsetzt und von diesen wiederum nur ein Fünftel ein Rezidiv entwickelt.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativem Rauchverhalten und Rezidivhäufigkeit nachgewiesen werden. Allerdings entwickelten 63.6% der weiterrauchenden Patienten eine Rezidivstenose, während es bei den Patienten, die postoperativ das Rauchen eingestellt hatten, nur 55.6% waren ($p=0.094$).

Auffällig ist auch, dass von den sieben Patienten, bei denen es im Verlauf der Erkrankung zur Amputation der unteren Extremität kam, sechs Patienten solches sind, die postoperativ ihren Nikotinabusus fortgesetzt hatten.

5.4 Bedeutung des ACE-Gen-Polymorphismus für Entstehung und Progression der juvenilen Arteriosklerose

Kauma et al. wiesen 1996 in Untersuchungen der A. carotis an 515 Probanden nach, dass der ACE-Genotyp Einfluss auf die Dicke der Arterienintima und -media hat; Huang et al. konnten dieses Ergebnis 1999 in ihrer Studie an 219 Probanden nicht reproduzieren.

In einer Untersuchung von 220 zufällig ausgewählten Personen zeigten Watanabe et al. 1997, dass die Frequenz arteriosklerotischer Plaques in der A. carotis signifikant höher ist bei Personen, die das D-Allel besitzen. Im Tierversuch konnten Krege et al. 1997 keinen Einfluss des ACE-Genotyps auf Größe und Komplexität arteriosklerotischer Läsionen nachweisen.

Taute et al. zeigten 1998, dass bei Patienten des DD-Typs mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) häufig eine kürzere Erkrankungsdauer beobachtet wird und folgert daraus, dass das Deletions-Allel einen progressionsfördernden Effekt auf den Krankheitsverlauf hat.

Ob dieser Zusammenhang auch oder vielleicht gerade bei den jungen Patienten mit Arteriosklerose nachzuweisen ist, war in der Fragestellung dieser Studie.

Taute et al. 1998 und Sertic et al. 1996 zeigten, dass der Genotyp DD meist mit erhöhtem bis zu etwa verdoppeltem (Rigat et al. 1990) ACE-Spiegel einhergeht. Auch in der vorliegenden Untersuchung war das ACE im Serum bei Patienten mit DD-Genotyp gegenüber den anderen Genotypen leicht erhöht: durchschnittlich 131 U/l versus 87 U/l bei II und 86,1 U/l bei DI. In der gesunden Kontrollgruppe zeigt sich dieses Ergebnis nicht ganz so deutlich: 114,9 U/l bei DD versus 64,7 U/l bei II und 94,9 U/l bei DI.

Wie auch in der Studie von Taute et al. 1998, wichen die Frequenzen der ACE-Genotypen in ihrer Verteilung kaum von denen der Kontrollgruppe ab ($p=0.863$), so dass ein direkter Zusammenhang zwischen Entstehung der juvenilen Arteriosklerose und dem ACE-Gen-Polymorphismus nicht nachgewiesen werden konnte.

In der Literatur wurde das Auftreten des DD-Genotyps mit verschiedenen Risikofaktoren assoziiert. So beschrieben zum Beispiel Sertic et al. 1996, und Oren et al. 1999 veränderte Lipidspiegel, v.a. eine Erhöhung des LDL-Cholesterins bei Patienten des DD-Typs. Dieser Zusammenhang konnte in dieser Studie nicht gefunden werden ($p=0.885$).

Higaki et al. und Uemura et al. beschrieben 2000 weiterhin einen Zusammenhang des D-Allels mit dem Bestehen eines arteriellen Hypertonus, der in der vorliegenden Untersuchung genauso wie auch in denen von Kiema et al. 1996 und Castellano et al. 1995 nicht nachgewiesen werden konnte ($p=0.356$).

Auch in Verbindung mit einer positiven Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen, wie sie zum Beispiel Tiret et al. 1993 beobachteten, konnte der DD-Genotyp nicht gebracht werden ($p=0.588$).

Ohishi et al. untersuchten 1993 82 Patienten, die nach einem Myokardinfarkt notfallmäßig durch eine Angioplastie behandelt wurden und entdeckten, dass unter den Patienten, die drei bis sechs Monate später eine Restenose entwickelt hatten, auffällig viele den DD-Genotyp aufwiesen. Auch Haberbosch et al. zeigten 1997 in einer Studie an 104 Patienten, dass Rezidiv-Stenosen nach Gefäßrekonstruktion gehäuft bei Patienten des DD-Typs auftraten und schlugen vor, den ACE-Genotyp als Indikator für das Risiko der Rezidiventwicklung zu betrachten. In dieser Studie konnte kein signifikanter ($p=0.783$) Zusammenhang zwischen ACE-Genotyp und Rezidivhäufigkeit festgestellt werden.

Ob und inwiefern der Insertions-/Deletions-Polymorphismus des Angiotensin-Converting-Enzyms eine Rolle für die Entstehung der juvenilen Arteriosklerose und ihren Krankheitsverlauf spielt, bleibt also weiterhin nicht geklärt. Ein sinnvoller Ansatz wäre es, ein sehr viel größeres Patientenkollektiv darauf hinzu untersuchen, was angesichts der Seltenheit dieser Erkrankung vielleicht nur in Zusammenarbeit mehrerer Kliniken als Multizenterstudie möglich ist.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die juvenile Arteriosklerose, definiert als das Auftreten einer arteriosklerotischen Verschlusskrankung vor dem vollendeten 41. Lebensjahr, ist eine zwar seltene Erkrankung (sie macht nur ca 0.5-1.5% des gefäßchirurgischen Patientenguts der Heinrich-Heine-Universität aus), aber dennoch von großer Bedeutung, da sie meist wiederholte Operationen erfordert: hier insgesamt über 80 Folgekonstruktionen bei den untersuchten 47 Patienten.

Um ihr Risikoprofil und ihren Verlauf zu untersuchen, wurden Daten von 47 (19 weiblichen, 28 männlichen) Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 1986 und 1998 einem gefäßchirurgischen Eingriff einer arteriosklerotisch bedingten Gefäßstenose bzw. eines Gefäßverschlusses in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unterzogen haben, gesammelt. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der Gefäßverschluss thrombotisch oder entzündlich bedingt war, sowie Patienten, die gleichzeitig einen Diabetes mellitus oder eine chronische Niereninsuffizienz aufwiesen. Bei den in die Studie aufgenommenen Patienten wurden Daten bezüglich Lokalisationen der Erkrankung, Rezidiv-Operationen, Nachuntersuchungen, präoperativen Risikofaktoren (Adipositas, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Familienanamnese, Nikotinabusus) und postoperativem Nikotinabusus erhoben; zusätzlich wurde bei 29 Patienten eine Genotypisierung bezüglich des ACE-I/D-Polymorphismus durchgeführt.

Es zeigte sich, dass sich die juvenile Arteriosklerose primär meist im aorto-iliacalen Bereich (38.3%) manifestiert und dann im weiteren Krankheitsverlauf nach distal fortschreitet (iliaco-femoral 25.5%, femoro-popliteal 8.5%, femoro-crural 21.3%). Allerdings waren in untersuchten Patientenkollektiva auch Erstmanifestationen an Koronararterien (14.9%) und A. carotis interna (19.1%) nicht selten; zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurden eine KHK bei 31.9% und eine Verschlusskrankung der ACI bei 38.3% der Patienten beobachtet.

Die Risikofaktoren der Arteriosklerose sind meist multiple: die männlichen Patienten wiesen durchschnittlich 3.32 Faktoren auf, die Patientinnen 2.53 ($p=0.014$). Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede wurden für die Risikofaktoren Adipositas (Männer 46.4% - Frauen 15.8%, $p=0.030$) und positive Familienanamnese (Männer 75% - Frauen 42.1%, $p=0.023$) gefunden, eine arterielle Hypertonie lag bei 53.2% und eine Hyperlipoproteinämie ebenso bei 53.2% aller untersuchten Patienten vor. Der

wichtigste Risikofaktoren der juvenilen Arteriosklerose scheint der Nikotinabusus zu sein, welchen 46 der 47 Patienten (97.9%) präoperativ und mindestens 22 Patienten (= 46.8%) auch postoperativ betrieben. Auch hier wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe des Abusus zwischen beiden Geschlechtern nachgewiesen: die Männer rauchten mit durchschnittlich 48.03 Zigaretten pro Tag fast doppelt so viel wie die Frauen (25.26 Zigaretten pro Tag) ($p < 0.001$).

Bei der Untersuchung der Operationstechniken zeigte sich zwischen TEA und Bypass kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das postoperative Ergebnis: bei 17 der 33 durchgeführten TEA (= 51.5%) und 9 der 13 angelegten Bypässe (= 69.2%) kam es im Beobachtungszeitraum zu Rezidiven. Die meisten Folgeoperationen wurden innerhalb der ersten drei postoperativen Jahre durchgeführt (63.3%), 41.8% sogar innerhalb von 12 Monaten. Bei insgesamt sieben Patienten (= 14.9%) wurde im Krankheitsverlauf eine Amputation der unteren Extremität in unterschiedlichen Höhen erforderlich.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen Risikofaktoren und dem Auftreten von Restenosen konnte nur für die Hyperlipoproteinämie gefunden werden: Hier zeigte sich paradoxerweise, dass Patienten mit Hyperlipoproteinämien seltener Rezidive entwickelten als Patienten ohne bekannte Fettstoffwechselstörungen ($p = 0.002$). Zwischen postoperativem Nikotinabusus und Rezidivhäufigkeit konnte keine signifikante Relation nachgewiesen werden ($p = 0.094$).

Die Untersuchung des ACE-I/D-Polymorphismus zeigte keine signifikante Differenz der Genfrequenzen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($p = 0.863$), der Genotyp DD, der in der Literatur mit verschiedenen Aspekten der Arteriosklerose assoziiert wird, wurde bei 17.2% der Patienten und 21.7% der gesunden Probanden gefunden. Bei beiden Gruppen wurden aber erhöhte ACE-Werte im Serum der Personen des Genotyps DD ermittelt: bei den Patienten durchschnittlich 131.0 U/l bei DD versus 87.0 U/l bei II und 86.1 U/l bei DI, bei den Kontrollpersonen 114.9 U/l bei DD versus 64.7 U/l bei II und 94.9 U/l bei DI.

Eine Assoziation des ACE-Genotyps DD mit bestimmten Risikofaktoren, der Gesamtzahl der Risikofaktoren ($p = 0.094$) oder der Progression der Arteriosklerose in Form von Rezidiven ($p = 0.783$) oder Neuauftreten an primär nicht betroffenen Gefäßgebieten ($p = 0.153$) konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

7 L ITERATUR

1. **AllenBT.,RubinBG,ReillyJM,ThompsonRW,Anderson CB,FlyeMW,SicardGA** (1995):Aorticreconstructionintheyoung:postoperativesurvei llanceandfrequentsurgicalre- visionenhancespatencyandlimbsalvage.23rdAnnualSymposiumonVascularSurgery22.- 26.3.1995,FortLauderdale,Florida
2. **AndoM,GrafvelsM,BergstromJ,LindholmB,LundkvistI** (1997):Uremicserumenhances scavengerreceptorexpressionandactivityinthehumanmonocyt iccelllineU937.KidneyInt 51:785-92
3. **AronsonDC,OnkenhoutW,RabenAM,OudenhovenLF,Bro mmerEJ,vanBockelJH** (1994):Impairedhomocysteinemetabolism:ariskfactorinyoung adultswithatherocleroticar- terialocclusivediseaseoftheleg.BritJSurg81:1114-1118
4. **AronsonDC,RuysT,vanBockelJH,BrietE,BrommerEJ,G eversLeuvenJA,Kempen HJ,FeuthJD,GiesbertsMA** (1989):Aprospectivesurveyofriskfactorsinyoungadult swith arterialocclusivedisease.EurJVascSurg3:227-232
5. **AstrupP,KjeldsenK** (1973):Carbonmonoxide,smokingandatherosclerosis.MedClinN orth Am58:323-350
6. **BhakdiS** (2001):DiePathogenesederAtherosklerose:Darstellungeines neuenKonzepts.Dialy- seaktuell8:71-73
7. **BlannAD,KirkpatrickU,DevineC,NaserS,McCollumC N** (1998):Theinfluenceofacute smokingonleucocytes,plateletsandtheendothelium.Atherosc lerosis141:133-139
8. **BonventreMV** (1974):Sweetpeas,copper,pregnancyandpills.Effectonaort a.NYStateJMed 636-637
9. **BuikemaH,PintoYM,RooksG,GrandjeanJG,SchunkertH, vanGilstWH** (1996):The deletionpolymorphismoftheangiotensin-convertingenzyme geneis relatedtophenotypicdif- ferencesinhumanarteries.EurHeartJ17:787-794
10. **CastellanoM,MuiesanML,RizzoniD,BeschiM,Pasini G,CinelliA,SalvettiM,PorteriE, BettoniG,KreutzR,LindpaintnerK,RoseiEA** (1995):Angiotensin-convertingenzymel/D polymorphismandarterialwallthicknessinageneralpopulat ion.TheVobarnoStudy.Circula- tion91:2721-2724
11. **ChalmersJ** (1999):The1999WHO-ISHguidelinesforthemanagementofhyperten sion.MedJ Austr 171:458-459

12. **ConstantinidesP** (1988):Newaspectsontheetiologyandpathogenesisofarteriosclerosisfromthepathologicviewpoint.ZGesInnMed43:257-261
13. **CornhillJF,HerderickEE,VinceDG,PDAYResearchGroup** (1995):Theclinicalmorphologyofhumanatheroscleroticlesions.LessonsfromthePDAYstudy.WienKlinWochenschr107:540-543
14. **CullenP,SchulteH,AssmannG** (1998):Smoking,lipoproteinsandcoronaryheartdiseaserisks.DatafromtheMunsterHeartStudy(PROCAM).EurHeartJ19:1632-1641
15. **DanforthDN,Manolo-EstrelaP,BuckinghamJC** (1964):TheeffectofpregnancyandofEnovidontherabbitvasculature.AmJObstetGynecol88:952-962
16. **DeBakeyME,CrawfordES,GarrettE,CooleyDA,MorrisGC Jr,AbbottJP** (1964):Occurrenceofthelowerextremitiesinpatients16to37yearsoldofage.AnnSurg159:873-890
17. **DeWaartFG,SmildeTJ,WollersheimH,StalenhoefAFH,Kok FJ** (2000):Smokingcharacteristics,antioxidantvitamins,andcarotidartery wallthicknessamonglife-longsmokers.JClinEpidemiol53:707-714
18. **DonahueRP,OrchardTJ** (1992):Diabetesmellitusandmacrovascularcomplications.Anepidemiologicalperspective.DiabetesCare15:1141-1155
19. **DormandyJ,HeekL,VigS** (1999):Predictorsofearlydiseaseinthelowerlimbs.SemVascSurg12:109-117
20. **DormandyJ,HeekL,VigS** (1999):Lower-extremityarteriosclerosisasa reflectionofsystemicprocess:implicationsforconcomitantcoronaryandcarotid disease.SemVascSurg12:118-122
21. **DullaartRP,HoogenbergK,DikkescheiBD,vanTolA** (1994):Higherplasmalipidtransferproteinactivitiesandunfavorablelipoproteinchangesin cigarette-smokingmen.Arteriosclerosis&Thrombosis14:1581-1585
22. **EhlersMRW,RiordanJF** (1989):Angiotensin-convertingenzyme:newconceptsconcerningitsbiologicalrole.Biochemistry28:5311-5318
23. **ElgeeNJ** (1970):Medicalaspectsoforalcontraceptives.AnnInternMed72:409-418
24. **EvansWE,HayesJP,VermillionBD** (1987):Atherosclerosisintheyoungerpatient.Resultsofsurgicalmanagement.AmJSurg154:225-229

25. **GarciaJH,Khang-LoonH** (1996):Carotidatherosclerosis.Definition,pathogenesis,and clinical significance.NeuroimagingClinNorthAm6:801-810
26. **GattoneM,IacovielloL,ColomboM,CastelnuovoAD,Soffianti noF,GramoniA,PiccoD, BenedettaM,GiannuzziP** (2001):Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers, and the risk of myocardial infarction at a young age. AmHeartJ 142:633-640
27. **GrundysM** (1998):Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. AmJCardiol81:18B-25B
28. **GrundysM** (1999):Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. AmJCardiol83:25F-29F
29. **HaberboschW,BohleRM,FrankeFE,DanilovS,Alhenc-Gelas F,Braun-DullaesusR,HolschermannH,WaasW,TillmannsH,GardemannA** (1997):The expression of angiotensin 1-converting enzyme in human atherosclerotic plaques is not related to the deletion/insertion polymorphism but to the risk of restenosis after coronary interventions. Atherosclerosis 130:203-213
30. **HallettJWJr,GreenwoodLH,RobisonJG** (1985):Lower extremity arterial disease in young adults. A systematic approach to early diagnosis. AnnSurg 202:647-652
31. **HansenME,ValentineRJ,McIntireDD,MyersSI,Chervu A,ClaggettGP** (1995):Age-related differences in the distribution of peripheral atherosclerosis: When is atherosclerosis truly premature? Surgery 118:834-839
32. **HarrapSB,DavidsonHR,ConnorJM,SoubrierF,CorvolP,FraserR,FoyCJW,Watt GCM** (1993):The angiotensin 1-converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. Hypertension 21:455-460
33. **HarrisLM,PeerR,CurlGR,PillaiL,UpsonJ,Ricotta JJ** (1996):Long-term follow-up of patients with early atherosclerosis. J Vasc Surg 23:576-581
34. **HibiK,IshigamiT,KimuraK,NakaoM,IwamotoT,Tamura K,NemotoT,ShimizuT, MochidaY,OchiaiH,UmemuraS,IshiiM** (1997):Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism adds risk for the severity of coronary atherosclerosis in smokers. Hypertension 30:574-579
35. **HigakiJ,BabaS,KatsuyaT,SatoN,IshikawaK,MannamiT,OgataJ,OgiharaT** (2000): Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men: the Suita Study. Circulation 101(17):2060-2065

36. **HowardG,WagenknechtLE,BurkeGL,Diez-RouxA,Evans GW,McGovernP,NietoFJ, TellGS** (1998):Cigarettesmokingandprogressionofatherosclerosis: TheAtherosclerosisRisk inCommunities(ARIC)Study.JAmMedAssoc279:119-124
37. **HuangXH,LoimaalaA,NenonenA,MercuriM,VuoriI,Pa sanenM,OjaP,BondG,KoivulaT,HiltunenTP,NikkariT,LehtimakiT** (1999):Relationshipofangiotensin-converting enzymegenepolymorphismtocarotidwallthicknessinmiddle-agedmen.JMolecMed77: 853-858
38. **IreyNS,ManionWC,TaylorHB** (1970):Vascularlesionsinwomentakingoralcontraceptives. ArchPathol89:1-8
39. **JiangH** (2001):C/TPolymorphismoftheintercellularadhesionmolecule -1gene(Exon6, Codon469)–ariskfactorforthe coronaryheartdiseaseand myocardialinfarction. Med. Inauguraldissertation, Düsseldorf
40. **JohanssonBB** (1999):Hypertensionmechanismscausingstroke. ClinExpPharmacolPhysiol26: 563-565
41. **JordeLB,WilliamsRR** (1988):Relationbetweenfamilyhistoryofcoronaryartery diseaseand coronaryriskvariables. AmJCardiol62:708-713
42. **JungersP,NguyenKhoaT,MassyZA,ManNK** (1998):Incidenceofatheroscleroticcardio-vascularevents inpatientswithchronicuremia:epidemiologicstudiesinIle-de-France. Nephrologie19:489-494
43. **KadarA,MozesG,IllyesG,SchonfeldT,KulkaJ,Sipos B,GlaszT,TokesAM,Szika** 1999:WorldHealthOrganisation(WHO)andtheWorldHeart Federation(WHF)pathobiologicaldeterminantsoftherosclerosisinyouthstudy(WHO/W HFPBDAYStudy)1986-1996. Histomorphometryandhistochemistryofatherosclerotic lesionsincoronaryarteriesandtheaortainayoungpopulation . NutrMetabolCardiovascDis9:220-227
44. **KaskiJC** (1994):ArepolymorphismsintheACEgeneapotentgeneticrisk factorforrestenosis? BritHeartJ72:101
45. **KaumaH,PaivansaloM,SavolainenMJ,RantalaAO,KiemaTR,Lil jaM,ReunanenA, KesaniemiYA** (1996):Associationbetweenangiotensinconvertingenzymegenepoly-morphismandcarotisatherosclerosis.JHypertens14:1183 -1187
46. **KiemaTR,KaumaH,RantalaAO,LiljaM,ReunanenA,K esaniemiYA,SavolainenMJ** (1996):Variationattheangiotensin-convertingenzymegenear angiotensinogenelociin relationtobloodpressure.Hypertension28:1070-1075

47. **KregeJH,MoyerJS,LangenbachLL,PengL,ZhangSH,Maeda N,ReddickRL,Smithies O** (1997):Angiotensin-convertingenzymegeneandatherosclerosis. *ArteriosclerThrombVasc Biol*17:1245-1250
48. **KwiterovichPOJr** (1998):Theantiatherogenicroleofhigh-densitylipoprotein cholesterol. *Am JCardiol*82:13Q-21Q
49. **LamarcheB** (1998):Abdominalobesityanditsmetaboliccomplications:implicationsfortheriskofischaemicheartdisease. *CoronaryArteryDisease*9:473-481
50. **LeeAJ,MowbrayPI,LoweGD,RumleyA,FowkesFG,AllanPL** (1998):Bloodviscosity andelevatedcarotidintima-mediathicknessinmenandwomen:theEdinburghArteryStudy. *Circulation*97:1467-1473
51. **LeijdekkersVJ,VahlAC,LeendersJJM,HuijgensPC,Gans ROB,RauwerdaJA** (1999): Riskfactorsforprematureatherosclerosis. *EurJVasc EndovascSurg*17:394-397
52. **LevyPJ,GonzalezMF,HornungCA,ChangWW,HaynesJL,RushDS** (1996):Aprospectiveevaluationofatheroscleroticriskfactorsandhypercoagulabilityinyoungadultswithpre-maturelowerextremityatherosclerosis. *JVascSurg*23:36-45
53. **LevyPJ,HornungCA,HaynesJL,RushDS** (1994):Lowerextremityischemiainadultsyoungerthanfortyyearsofage:Acommunity-widesurveyofprematureatheroscleroticarterialdisease. *JVascSurg*19:873-881
54. **LevyPJ,HornungCA,RushDS** (1996):Lowerextremityamputationinadultslessthanforty yearsofage:anunderestimatedriskfromprematureatherosclerosis. *VascSurg*30:21-27
55. **LinzU,DegenhardtH** (1990):DiePolymerase-Kettenreaktion.EinÜberblick. *Naturwissenschaften*77:515-530
56. **LutherB,FallahiM,SandmannW** (1996):Rekonstruktionsergebnissebeijuvenilenarteriellen DurchblutungsstörungenenderunterenExtremitätenaufarteriosklerotischerBasis. Vortrag 1.DresdenerGefäßtagung,14.-16.März1996
57. **MachensHG,MorganJR,MailänderP** (2001):GentherapeutischeTechnikenundAnwendungsmöglichkeiteninderGefäßchirurgie. *Gefäßchirurgie*6:72-80
58. **MannMG,WhittemoreAD,DonaldsonMC,BelkinM,ConteMS,PolakJF,OravEJ,EhsanA,Dell'AcquaG,DzauVJ** (1999):Ex-vivogenetherapyofhumanvascularbypassgrafts withE2Fdecoy:ThePreventssingle-centre,randomised,controlledtrial. *TheLancet*354:1493-98

59. **MaurielloA,SangiorgiG,PalmieriG,VirmaniR,HolmesDR Jr.,SchwartzRS,Pistolese R,IppolitiA,SpagnoliLG** (2000):Hyperfibrinogenemiaisassociatedwithspecific histocytologicalcompositionandcomplicationsofatheroscleroticcarotidplaquesinpatients affectedbytransientischemicattacks.Circulation101: 744-750
60. **MazoyerE,DrouetL,SoriaC,FruchardJC,PellerinA,ArcahanJC,TobelemG** (1999):Risk factorsandoutcomesforatherothromboticdiseaseinFrenchpatients:TheRIVAGESStudy. ThrombRes95:163-176
61. **McCreadyRA,VincentAE,SchwartzRW,HydeGL,Mattingly SS,GriffenWOJr** (1984).: Atherosclerosisinyoung:Avirulentdisease.Surgery96: 863-868
62. **McGillHCJr.,McMahanCA,MalcomGT,OalmanMC,Strong JP** (1997):Effectsofserumlipoproteinsandsmokingonatherosclerosisinyoungmen andwomen.ThePDAYResearchGroup.PathobiologicalDeterminantsofAtherosclerosisinyoung. ArteriosclerThromb VascBio17:95-106
63. **MianiS,MingazziniP,BiasiGM,RubertiU** (1984):Occlusivearterialdiseaseinyoungpatients.JCardiovascSurg25:353-356
64. **MissourisCG,BarleyJ,JefferyS,CarterND,SingerDRJ, MacGregorGA** (1996):Genetic riskforrenalarterystenosis:associationwithdeletionpolymorphisminangiotensin1-convertingenzyme gene.KidneyInt49:534-537
65. **MullisK,FaloonF,ScharfS,SaikiR,HornG,Erlich H**(1986):SpezificenzymaticamplificationofDNAin vitro:thepolymerasechainreaction. ColdSpringHarbSympQuantBio151 Pt1:263-273
66. **NationalCholesterolEducationProgram** (1993):Secondreportoftheexpertpanelondetection,evaluationandtreatmentofhighbloodcholesterolinadults. VeröffentlichungimInternet, (updated1996)unterwww.pharminfo.com/disease/cardio/atpsum.html#6.1
67. **NationalInstituteofDiabetesandDigestiveandKidneyDiseases(NIDDK)** (1993):VeröffentlichungimInternet,NIHPublicationNo.94-3680,November1993 unter www.pharminfo.com/disease/obesity/adultobe.html
68. **NishizawaY,ShojiT,KawagishiT,MoriiH** (1997):Atherosclerosisinuremia:possibleroles ofhyperparathyroidismandintermediatedensitylipoprotein accumulation.KidneyInt62:S90-2
69. **OhishiM,FujiiK,MiaminoT,HigakiJ,KamitaniA,Rakugi H,ZhaoY,MikamiH,Miki T,OgiharaT** (1993):Apotentgeneticriskfactorforrestenosis.Nature Genetics5:324-325

70. **Olsen PS, Gustafsen J, Rasmussen L, Lorentzen JE** (1988): Long-term results after arterial surgery for arteriosclerosis of the lower limbs in young adults. *Eur J Vasc Surg* 2: 15-18
71. **Oren I, Brook JG, Gershoni-Baruch R, Kepten I, Tamir A, Linn S, Wolfovitz E** (1999): The allele of the angiotensin-converting enzyme gene contributes towards blood LDL-cholesterol levels and the presence of hypertension. *Atherosclerosis* 145: 267-271
72. **Park JS, Park JH, Kang JY, Yang WS, Kim SB, Park SW, Park SJ** (1999): Hyperfibrinogenemia is an independent risk factor for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Nephrol* 19: 649-654
73. **PDAY Research Group** (1990): Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. *J Am Med Assoc* 264: 3018-3024
74. **Pedersen EM, Agerbaek M, Kristensen IB, Yoganathan AP** (1997): Wall shear stress and early atherosclerotic lesions in the abdominal aorta in young adults. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 13: 443-451
75. **Pessina AC, Pauletto P, Rossi GP, Valle R** (1992): Hypertension and arteriosclerosis. *Ann Ital Med Int* 7: 112S-118S
76. **Pi-Sunyer FX** (1999): Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 31: S602-608
77. **Poredos P, Orehek M, Tratnik E** (1999): Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology* 50: 959-961
78. **Price JF, Lee AJ, Fowkes FG** (1997): Steroid sex hormones and peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. *Steroids* 62: 789-794
79. **Provan JL, Sojka SG, Murnaghan JJ, Jaunkalns R** (1987): The effect of cigarette smoking on the long-term success rates of aorto-femoral and femoropopliteal reconstructions. *Surg Gynecol Obstet* 165: 49-52
80. **Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F** (1990): An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86: 1343-1346
81. **Robicsek F, Daughery HK, Mullen DC, Masters TN, Narbay D, Sanger PW** (1975): The effect of continued cigarette smoking on the patency of synthetic vascular grafts in the Leriche Syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70: 107-112

82. **Roessner A, Schneider I, Kirkpatrick CJ, Böcker W** (1997): Atherosklerose. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.): Pathologie, Urban & Schwarzenberg; München-Wien-Baltimore; 437-443
83. **Sasaki A, Kondo K, Sakamoto Y, Kurata H, Itakura H, Ikeda Y** (1997): Smoking cessation increases the resistance of flow-density lipoprotein to oxidation. *Atherosclerosis* 130:109-111
84. **Schneidau A, Harrison MJ, Hurst C, Wilkes HC, Meade TW** (1989): Arterial disease risk factors and angiographic evidence of atheroma of the carotid artery. *Stroke* 20:1466-1471
85. **Schneiderman G, Goldstick TK** (1978): Carbon monoxide-induced arterial wall hypoxia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 30:1-15
86. **Schonfeld G** (1985): Diabetes, lipoproteins and atherosclerosis. *Metabolism* 34:45-50
87. **Scott CH, Sutton MS** (1999): Homocysteine: evidence for a causal relationship with cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 7:101-107
88. **Semenkovich CF, Heinecke JW** (1997): The mystery of diabetes and atherosclerosis. *Time for a new plot*. *Diabetes* 46:327-334
89. **Sertic J, Hebrang D, Janus D, Salzer B, Niksic M, Cvorisec D, Stavljenic-Rukavina A** (1996): Association between deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cerebral atherosclerosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 34:301-304
90. **Shanmugam V, Sell KW, Saha BK** (1993): Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl* 3:120-121
91. **Shantaram V** (1999): Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes and hypertension. *Clin & Exper Hypertension* 21:69-77
92. **Stonebridge PA, Bradbury AW, Murie JA** (1994): Continued smoking and the results of vascular reconstruction. *Br J Surg* 81:51-52
93. **Strong JP, Malcolm GT, Newman WP, Oalman M** (1992): Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: Natural history and risk factors. *J Am Coll Nutr* 11:51S-54S
94. **Strong JP, Richards ML** (1976): Cigarette smoking and atherosclerosis in autopsied men. *Atherosclerosis* 23:451-476

95. **SuckerC,LanzerP** (2000):ArterioskleroseundMediasklerose.EineGegenüberstel lungzweier kalzifizierenderGefäßerkrankungen.MedKlin95:207-210
96. **TaegtmeierH** (1996):Insulinresistanceandatherosclerosis.Commonroots fortwocommon diseases?Circulation93:1777-1779
97. **TauteBM,HandschugK,TauteR,SeifertH,GläserC,P odhaiskyH** (1998):Angiotensin-convertingenzymegeninsertion/deletionpolymorphismandperiphe ralarterialocclusivedisease.Vasa27:149-153
98. **TiretL,Keef,PoirierO,NicaudV,Lecerfl,EvansA, CambouJP,ArveilerD,LucG, AmouyelP,CambienF** (1993):Deletionpolymorphisminangiotensin-convertingenzymegen - neassociatedwithparentalhistoryofmyocardialinfar ction.Lancet341:991-992
99. **TsushihashiK,HikitaN,HaseM,AgataJ,SaitohS,N akataT,UraN,ShimamotoK** (1999): Roleofhyperinsulinemia inatheroscleroticcoronaryar terialdisease:studiesofsemi- quantitativecoronaryangiography.InternMed38:691-697
100. **UemuraK,NakuraJ,KoharaK,MikiT** (2000):AssociationofACEI/Dpolymorphismwith cardiovascularriskfactors.HumanGenetics107:239-242
101. **ValentineRJ,JacksonMR,ModrallJG,McIntyreKE,Clagett GP** (1999):Theprogressive natureofperipheralarterialdiseaseinyoungadults: aprospectiveanalysisofwhitemenrefer- redtoavascularsurgeryservice.JVascSurg30:436-444
102. **ValentineRJ,MacGillivrayDC,DeNobileJW,SnyderDA,Rich NM** (1990):Intermittent claudicationcausedbyatherosclerosis inpatientsagedfo rtyyearsandyounger.Surgery107: 560-565
103. **VanGoorH,BoontjeAH** (1995):Resultsofvascularreconstructionsforatherosclero ticarterial occlusivediseaseofthelowerlimbsinyoungadults.EurJ VascEndovascSurg10:323-326
104. **VollmarJ** (1996):RekonstruktiveChirurgiederArterien.4.Auflage,Thiem e-Verlag,S10-22
105. **WatanabeY,IshigamiT,KawanoY,UmaharaT,NakamoriA,Mizu shimaS,HibiK,Ko- bayashiI,TamuraK,OchiaiH,UmemuraS,IshiiM** (1997):Angiotensin-convertingenzy- megenel/DpolymorphismandcarotidplaquesinJapanese.Hyp ertension30:569-573
106. **WHO** (2001):WorldhealthReport2001,VeröffentlichungimInterne tunter <http://www.who.int/whr/2001/main/en/annex/annex2.htm>
107. **ZieskeAW,TakeiH,FallonKB,StrongJP** (1999):Smokingandatherosclerosisinyouth. Atherosclerosis144:403-408

ANHANG

Curriculumvitae

Name: Andrea Weinbrenner

Geburtsdatum: 14.04.1976

Geburtsort: Essen

Familienstand: ledig

Konfession: röm.-kath.

Eltern:

Ursula Weinbrenner (Oberstudienrätin)

Norbert Weinbrenner (Oberstudienrat)

Schulischer und beruflicher Werdegang:

1982-1986	Besuch der Gemeinschaftsgrundschule Eichendorffschule in Moers
1986-1995	Besuch des Gymnasiums Rheinkamp in Moers
1995	Abitur
1995 bis 2002	Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2001/2002	Praktisches Jahr am Evangelischen und Johanniter Klinikum Duisburg/Dinslaken/Oberhausen
April 2002	3. Staatsexamen
seit Juli 2002	Ärztin im Praktikum in der Neurologischen Klinik des Klinikums Krefeld

Famulaturen:

September 1998/März 1999 Famulatur Innere Abteilung, St. Josef-Krankenhaus Moers

September 1999 Famulatur Anästhesie und Neurologie, St. Josef-Krankenhaus Moers

Danksagung

Hiermit möchte ich Prof. Dr. Sandmann dafür danken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, in seiner Klinik diese Studie durchzuführen.

Desweiteren danke ich Prof. Dr. Dr. Luther für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und seine Betreuung und Unterstützung bei ihrer Fertigstellung.

Weiterer Dank gilt den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Chirurgischen Archivs, der Gefäßchirurgischen Ambulanz und des nephrologischen Labors der MNR-Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf, ohne die die Durchführung der Untersuchungen gar nicht erst möglich gewesen wäre.

Die juvenile Arteriosklerose: Risikoprofil, Verlauf und Bedeutung des ACE-I/D-Polymorphismus bezüglich Entstehung und Progression

Andrea Weinbrenner

ABSTRACT

Fragestellung: Die juvenile Arteriosklerose (JASK), das Auftreten einer arteriellen Verschluss-erkrankung vor dem 40. Lebensjahr, ist eine seltene Erkrankung für deren Genese in der Vergangenheit oft ein exzessiver Nikotinabusus oder eine genetische Prädisposition verantwortlich gemacht wurden. Ziel dieser Studie ist es, Risikoprofil und Verlauf dieser Arteriopathie, sowie den Zusammenhang zum Insertions-/Deletions-Genpolymorphismus des Angiotensin-converting-Enzyms (ACE) zu untersuchen.

Methodik: 47 Patienten (19 Frauen und 28 Männern), die sich wegen einer symptomatischen JASK im Zeitraum von 1986-1998 in gefäßchirurgischer Behandlung befanden, wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 6.98 ± 3.85 retrospektiv beobachtet. Es wurden Daten bezüglich Erstmanifestation und Progredienz der Erkrankung, Rezidiv-Operationen, präoperativen Risikofaktoren (Adipositas, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Familienanamnese, Nikotinabusus) und postoperativem Nikotinabusus erhoben. Bei 29 Patienten wurde die Höhe des ACE im Serum mittels Radioassay bestimmt und ein Genotypisierung bezüglich des ACE-I/D-Polymorphismus mit Hilfe einer Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe von 60 gesunden Probanden verglichen.

Ergebnisse: Die JASK manifestierte sich primär meist im aorto-iliacalen Bereich (38.3%) und schritt im weiteren Krankheitsverlauf nach distal fort; auch Koronargefäße (14.9%) und A. carotis interna (29.2%) waren häufig Ort der Primärmanifestation. 31 Patienten (65.9%) wiesen ≥ 3 Risikofaktoren auf, die männlichen Patienten durchschnittlich 3.32 Risikofaktoren auf, die Patientinnen 2.53 ($p = 0.014$). Die arterielle Rekonstruktion erfolgte in 70.2% der Fälle durch Thrombendarteriektomie (TEA), in 27.7% durch Bypassimplantation. Insgesamt wurden 79 Rezidiveingriffe durchgeführt, davon 63.3% in den ersten drei postoperativen Jahren. Die TEA zeigten eine Rezidivverschlussrate von 51.5%, die Bypässe von 69.2%. 7 Patienten (15.2%) mussten im Verlauf der Erkrankungen gliedmaßenamputiert werden, eine Patientin verstarb intraoperativ, vier weitere postoperativ (8.7%). Obwohl die Patienten, die postoperativ ihren Nikotinkonsum einstellten weniger Rezidivverschlüsse erlitten als die weiterrauchenden, konnte zwischen Nikotinexposition und Rezidivhäufigkeit keine signifikante Relation nachgewiesen werden ($p = 0.069$). Ebenfalls war zwischen einzelnen Risikofaktoren und Progredienz der JASK keine signifikante Beziehung zu erkennen. Die Untersuchung des ACE-I/D-Polymorphismus zeigte keine signifikante Differenz der Genfrequenzen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($p = 0.863$); bei beiden Gruppen wurden erhöhte ACE-Werte im Serum des Genotyps DD ermittelt. Eine Assoziation des ACE-Genotyps DD mit bestimmten Risikofaktoren, der Gesamtzahl der Risikofaktoren ($p = 0.094$) oder der Progression der Arteriosklerose ($p = 0.590$) konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass die JASK eine seltene Erkrankung ist, die aber häufig zu Rezidiven neigt und v.a. die aorto-iliacalen Gefäße betrifft. Patienten mit JASK weisen meist eine Vielzahl von Risikofaktoren auf; wobei der wichtigste hier der Nikotinabusus ist, welcher auch große Bedeutung für den langfristigen Erfolg der arteriellen Rekonstruktion zu haben scheint. Ein Zusammenhang zwischen JASK und ACE-Gen-Polymorphismus wurde nicht nachgewiesen.

Gez. Prof. Dr. med. B. Luther

