

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Einfluss der interventionellen Therapie der Becken- und
Oberschenkelarterien bei peripherer arterieller
Verschlusskrankheit auf die linksventrikuläre diastolische
Funktion bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz

Dissertation

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

vorgelegt von
Sven Baasen

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Roberto Sansone

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Hug Aubin, MHBA

Teile dieser Dissertation wurden als Poster- und Kongressbeitrag veröffentlicht:

S Baasen, M Stern, Y Heinen, L Goerdes, R Sansone, C Heiss, M Kelm, L Busch, Angioplasty of flow limiting stenosis improves left ventricular diastolic dysfunction in patients with peripheral artery disease, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.2036,

Preisträger “**Young Investigator Award 2022**” der Deutschen Gesellschaft für Angiologie e.V. „Angioplasty of flow limiting stenosis improves left ventricular diastolic function in patients with peripheral artery disease“ (Jahrestagung Wiesbaden 2022)

I. Zusammenfassung

Aktuelle Forschungsergebnisse weisen auf eine hohe Prävalenz von diastolischer Herzinsuffizienz (Heart failure with preserved ejection fraction = HFpEF) bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) hin. Wir hypothesieren, dass die interventionelle Therapie von flusslimitierenden iliofemorale Stenosen die linksventrikuläre diastolische Funktion (LVDF) verbessert. Zu diesem Zweck wurden 30 Patienten mit symptomatischer pAVK und HFpEF, gemessen mit dem HFA – PEF Score zu Studienbeginn, am Tag nach peripherer Intervention (n=25) oder Angiographie (n=5) und im Follow-up nach $4 \pm 1,3$ Monaten untersucht.

Um die Auswirkungen der interventionellen Behandlung von iliofemorale Stenosen auf die Hämodynamik und die LVDF zu untersuchen, haben wir ein aortales 3-Element-Modell definiert, das Messungen (i) des aortalen Einstroms, (ii) der aortalen Leitung und (iii) der aortalen Nachlast umfasst. Unabhängig davon wurden echokardiographische LVDF-Indizes gemessen und mit Veränderungen der körperlichen Belastbarkeit korreliert.

Nach peripherer Intervention zeigte sich eine signifikante Verbesserung der aortalen Nachlast, gemessen durch eine Abnahme des totalen peripheren Widerstands (TPR), einem Anstieg des Blutflusses in der A. femoralis communis und des Knöchel – Arm Indexes (KAI). Die aortale Leitung normalisierte sich, einhergehend mit einer signifikanten Abnahme des Augmentationsindex (Alx) und der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und einer Zunahme der aortalen Elastizität unmittelbar postinterventionell und im *Follow – Up*. Konsekutiv verbesserte sich postinterventionell die LVDF sowohl akut als auch im *Follow – Up*, mit einem Anstieg der septalen und lateralen Mitralklappenannulus – Geschwindigkeiten und einem Rückgang des E/e' – Verhältnis und des linksatrialen Volumenindex (LAVI). NYHA – Klasse und Gehstrecke verbesserten sich in der Angioplastie – Gruppe im *Follow – Up*. Die physikomechanischen Eigenschaften der aortalen Leitung (Alx, PWV und aortale Elastizität) wurden als unabhängige Einflussfaktoren für die Abnahme von E/e' identifiziert. In der Angiographie – Gruppe zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die interventionelle Therapie iliofemorale Stenosen durch Verringerung des totalen peripheren Widerstands zur Normalisierung der aortalen Leitung führt und dies mit einer akuten und anhaltenden Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion einher geht.

II. Summary

Recent research indicates that there is a high prevalence of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with peripheral artery disease (PAD).

We hypothesized that endovascular treatment (EVT) of flow-limiting peripheral stenosis improve left ventricular diastolic function (LVDF).

30 patients with symptomatic PAD and HFpEF according to HFA – PEF score scheduled for EVT or angiography were investigated at baseline, the day after EVT (n=25), or angiography as a control (n=5), and at 4 ± 1.3 months mean follow up. Aortic outflow was determined with total peripheral resistance (TPR), common femoral artery (CFA) flow and ankle brachial index (ABI). Aortic conductance was measured via arterial compliance, augmentation index (AIx), and pulse wave velocity (PWV). Systolic and diastolic function were assessed using echocardiography. Patient centered outcomes were treadmill walking distance (TMWD) and NYHA class.

After EVT aortic outflow significantly changed with a decrease in TPR and increases in CFA flow and ABI. Aortic conductance normalized with significant decreases of AIx and PWV and increase of compliance immediately after EVT and at follow up. Consecutively, LVDF improved after EVT compared to controls, acutely and at follow up, with an increase in septal and lateral e' velocities, decreases in E/e' , and left atrial volume index ($p < 0.05$). Left ventricular mass index decreased at follow up. NYHA class and TMWD improved after EVT at follow up. Physicomechanical properties of aortic conductance (AIx, PWV and arterial compliance) were identified as independent contributors to E/e' .

Endovascular treatment of flow limiting iliofemoral stenosis normalizes aortic conductance through reduction of total peripheral resistance. This beneficial effect associates with acute and sustained improvement of left ventricular diastolic function.

III. Abkürzungsverzeichnis

a	aortal
A.	Arteria
AFC	Arteria femoralis communis
AIx	Augmentationsindex
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
AP	Augmentationsdruck
ASS	Acetylsalicylsäure
b	brachial
BTK	<i>“below the knee” (Unterschenkelarterien)</i>
cAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CFA	<i>common femoral artery</i>
CI	<i>Cardiac index</i>
CO	<i>Cardiac output</i>
d	<i>Tag</i>
DBP	Diastolischer Blutdruck
DCB	<i>“Drug coated Ballon”</i> = Medikamenten beschichteter Ballon
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>“European Society of Cardiology“</i>
EVT	<i>Endovascular treatment</i>
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FU	<i>Follow – Up</i>
HF	Herzfrequenz
HFmrEF	<i>Heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>
HFpEF	<i>Heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrEF	<i>Heart failure with reduced ejection fraction</i>
HZV	Herzzeitvolumen
ISH	Isolierte systolische Hypertonie
KAI	Knöchel – Arm Index
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LVMI	Linksventrikulärer Masseindex

LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAP	Mittlerer arterieller Druck
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PP	Pulsdruck
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PWA	Pulswellenanalyse
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
SBP	Systolischer Blutdruck
TPR	Totaler peripherer Widerstand
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VTI	<i>Velocity time integral</i>

IV. Inhaltsverzeichnis

- I. Zusammenfassung (deutsch)**
- II. Zusammenfassung (englisch)**
- III. Abkürzungsverzeichnis**
- IV. Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung	1
1.1	Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität	1
1.1.1	Epidemiologie in Deutschland	1
1.1.2	Klinik der pAVK	1
1.1.3	Diagnostik der pAVK	2
1.1.4	Therapie der pAVK	3
1.2	Diastolische Herzinsuffizienz und Diastolische Dysfunktion	4
1.2.1	Epidemiologie und Ätiologie	5
1.2.2	Klinik und Diagnostik der HFpEF	5
1.2.3	Echokardiographische Beurteilung der diastolischen Funktion	6
1.2.4	Therapie der HFpEF	8
1.3	Arterielle Gefäßsteifigkeit und aortale Gefäßfunktion bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit	8
1.3.1	Pulswellengeschwindigkeit	9
1.3.2	Pulswellenreflexionen	10
1.3.3	Augmentationsindex und aortaler Blutdruck	11
1.4	Diastolische Dysfunktion und pAVK	13
1.5	Zielsetzungen der Arbeit	14
2	Patienten und Methoden	15
2.1	Studiendesign	15
2.2	Patientenkollektiv	15
2.3	Untersuchungsbedingungen	16
2.4	Das 3 – Element Modell der Aorta	16
2.5	Die transthorakale Echokardiographie	18
2.6	Messung der Pulswellengeschwindigkeit und Pulswellenanalyse mittels Applanationstonometrie	20
2.6.1	Pulswellengeschwindigkeit	20
2.6.2	Pulswellenanalyse	21
2.7	Blutdruckmessung	22
2.8	Knöchel – Arm Index	22

2.9	Blutfluss Arteria femoralis communis.....	23
2.10	Laufbandergometrie.....	23
2.11	Interventionelle Prozeduren bzw. diagnostische Angiographien	23
2.12	Der HFA – PEFF Score	24
2.13	Statistische Analysen.....	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Patientencharakteristika	26
3.2	Perkutane transluminale Angioplastie und diagnostische Angiographie	29
3.3	Einfluss der PTA auf die aortale Nachlast	30
3.4	Einfluss der PTA auf die aortale Leitung	32
3.5	Einfluss der PTA auf den aortalen Einstrom.....	34
3.6	Einfluss der PTA auf die linksventrikuläre diastolische Funktion.....	36
3.7	Veränderung der NYHA – Klasse nach PTA.....	38
3.8	Multivariate Regressionsanalyse	38
4	Diskussion.....	40
4.1	PAVK und Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion.....	40
4.2	Senkung der aortalen Nachlast nach peripherer Intervention	41
4.3	Verbesserung der aortalen Leitung durch Abnahme des totalen peripheren Widerstands	41
4.4	Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion in der Angioplastie – Gruppe.....	42
4.5	Limitationen	44
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	45
5	Literaturverzeichnis.....	46
6	Danksagung	56

1 Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremität ist definiert als graduelle oder komplette Durchblutungseinschränkung der distalen Aorta sowie der Becken- und Beinarterien (1). In Deutschland ist die Prävalenz von 1,85 % im Jahr 2009 auf 3,14 % im Jahr 2018 gestiegen (2). Die Ursachen für die steigenden Zahlen werden einerseits in der Alterung der Bevölkerung und andererseits in der Anhäufung von kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen (3). Die pAVK ist durch einen chronisch fortschreitenden Prozess charakterisiert, deren Ursache in 95 % der Fälle eine fortgeschrittene Atherosklerose ist (4,5).

Ätiologisch bedeutend sind die allgemein bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, gesteigertes Rauchverhalten, Bewegungsmangel, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie (1,4–8). Atherosklerose ist eine Systemerkrankung und kann sich an unterschiedlichen Gefäßsystemen manifestieren. Dementsprechend ist die Komorbidität von pAVK, koronarer Herzkrankheit (KHK) und cerebraler arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) häufig (9–12).

Es ist wissenschaftlich gut untersucht, dass die pAVK ein unabhängiger prognostischer Risikofaktor für die Mortalität und Morbidität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ist (13–16).

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität

1.1.1 Epidemiologie in Deutschland

In Deutschland lag die Prävalenz der pAVK im Jahr 2018 bei 3,14 %, wobei der Anteil der erkrankten Männer mit 54 % höher war (2). Allerdings ist ein starker Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter zu beobachten, so beträgt die Prävalenz in der Gruppe der 75- bis 79-Jährigen 19 % (2). Zwischen 2005 und 2009 stieg die Anzahl an stationär behandelten pAVK – Patienten um 20,7 % an (3).

1.1.2 Klinik der pAVK

Nur etwa 10 – 25 % der Patienten mit pAVK sind symptomatisch (7,17–21). Die symptomatischen Patienten präsentieren sich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Durchblutungsstörung mit belastungsabhängigen oder in Ruhe bestehenden Beinschmerzen sowie nicht heilenden Ulzerationen. Beim Auftreten

Einleitung

belastungsunabhängiger Schmerzen, Ulzerationen oder Gangrän spricht man von kritischer Extremitätenischämie (22). Leitsymptom der pAVK ist die *Claudicatio intermittens* („zeitweiliges Hinken“) (22). Infolge der Minderdurchblutung führt das relative Sauerstoffdefizit zur Umstellung von einem aeroben auf einen anaeroben Stoffwechsel (23). In der Folge fallen mehr saure Metabolite (Laktat) an, die zur Reizung nozizeptiver Nervenendigungen führen (23). Der folgende Schmerz zwingt die Betroffenen nach definierender Gehstrecke eine Pause einzulegen. Die Pause verringert das Sauerstoffdefizit, sodass sich die Beschwerdesymptomatik bessert.

Der chronisch progrediente Prozess kann entsprechend der Symptomatik in Stadien nach Fontaine und Rutherford eingeteilt werden (siehe Tabelle 1). Während die Rutherford – Kriterien hauptsächlich im angelsächsischen Raum angewendet werden, dominiert in Deutschland die Einteilung nach Fontaine (6).

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	Asymptomatisch	0	0	Asymptomatisch
II a	Gehstrecke > 200 m	I	1	Leichte Claudicatio intermittens
II b	Gehstrecke < 200 m	I	2	Mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	Schwere Claudicatio intermittens
III	Ischämischer Ruheschmerz	II	4	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Trophische Störungen	III	5	Kleinflächige Nekrose
		III	6	Großflächige Nekrose

Tabelle 1: **Klinische Einteilung der pAVK nach den Fontaine – Stadien und Rutherford – Kriterien**

In Stadium I nach Fontaine sind die Patienten beschwerdefrei. Ist die Gehstrecke des Patienten durch ischämischen Beinschmerz limitiert, spricht man von Stadium II nach Fontaine.

Die weitere Differenzierung im Stadium II erfolgt nach der beschwerdefreien Gehstrecke. Im Stadium IIa beträgt diese mehr als 200 m, im Stadium IIb weniger als 200 m. Besteht der ischämische Beinschmerz bereits in Ruhe, befindet sich der Patient im Stadium III. Im Stadium IV treten trophische Störungen auf, meist im Bereich des Vorfußes. In den Stadien III und IV spricht man von kritischer Extremitätenischämie (22).

1.1.3 Diagnostik der pAVK

Die Diagnostik der pAVK folgt dem Stufenprinzip. Die Basisuntersuchung umfasst die Anamnese, die klinische Untersuchung sowie die Messung des KAI in Ruhe. Der KAI

setzt die Verschlussdrücke der Knöchelarterien ins Verhältnis zum systolischen Oberarmblutdruck. Aus dem dimensionslosen Wert kann der Schweregrad der pAVK abgeschätzt werden. Je niedriger der Wert, desto ausgeprägter sind die atherosklerotischen Veränderungen im Bein (22). Bei auffälligen Befunden schließt sich die farbkodierte Duplexsonographie der Becken- und Beinarterien an. Als nicht-invasive Untersuchung ist sie die bildgebende Methode der Wahl bei Gefäßerkrankungen (22).

Je nach Krankheitsgeschichte, Aussagekraft der Voruntersuchungen und möglichen therapeutischen Konsequenzen kann die Diagnostik durch eine kontrastmittelgestützte Magnetresonanztangiographie oder eine computertomographische Angiographie ergänzt werden. Goldstandard hinsichtlich Genauigkeit und Übersichtlichkeit der Gefäßdarstellung ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) (22). Entscheidender Vorteil der DSA ist die Möglichkeit der unmittelbaren Behandlung stenotischer Läsionen mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) (22).

1.1.4 Therapie der pAVK

Die Therapie der pAVK richtet sich nach dem Fontaine-Stadium und dem Therapiewunsch des Patienten. Konservative und medikamentöse Therapieansätze zielen darauf ab, ein Fortschreiten der pAVK sowie kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern (22,25). Allen Patienten wird die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen (22). Patienten im Stadium II wird zudem ein strukturiertes Gehtraining empfohlen (25). Beide Maßnahmen sollen zur Verlängerung der beschwerdefreien Gehstrecke führen (26). Darüber hinaus sollten alle pAVK – Patienten ein Statin erhalten (27). Bei symptomatischen Patienten ist zusätzlich als Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) indiziert (28).

Zur symptomatischen Therapie stehen ab dem Stadium Fontaine IIb interventionelle und offen chirurgische Verfahren zur Verfügung. Interventionell können Stenosen mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) und Stentimplantation behandelt werden. Chirurgische Ansätze sind die Thrombendarteriektomie oder die Bypassoperation. Die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt eine „endovascular - first strategy“ bei aortoiliakalen und femoropoplitealen Läsionen unter 5 cm bzw. 25 cm Länge (25). Aus den Leitlinien lässt sich ableiten, dass offen chirurgische Verfahren vor allem dann zu bevorzugen sind, wenn die

Einleitung

Läsionen länger oder anatomisch komplexer sind und der Patient ein geringes individuelles Operationsrisiko hat (25).

Bei nekrotischen oder infizierten gangränösen Läsionen sollte vor einer geplanten Amputation eine Revaskularisation durchgeführt werden, um Wundheilungsstörungen zu vermeiden (25).

Tabelle 2 fasst die therapeutischen Optionen in Abhängigkeit vom Fontaine Stadium zusammen.

Fontaine Stadium	Konservativ			Medikamentös			Intervention/ OP
	Nikotin-verzicht	Geh-training	Wund-behandlung	RR- und BZ-Einstellung	Statin	ASS	
I	✓	✓		✓	✓	(✓)	
II	✓	✓		✓	✓	✓	(✓)
III	✓			✓	✓	✓	✓
IV	✓		✓	✓	✓	✓	✓

Tabelle 2: Vereinfachte Übersicht der Therapie in Abhängigkeit vom Fontaine Stadium, modifiziert nach (22)

1.2 Diastolische Herzinsuffizienz und Diastolische Dysfunktion

Die ESC-Leitlinien von 2021 beschreiben die Herzinsuffizienz als ein klinisches Syndrom, das durch typische Symptome der Herzinsuffizienz wie Atemnot, Knöchelödeme und Müdigkeit gekennzeichnet ist (29). Ursachen sind strukturelle und/oder funktionelle Störungen des Herzens, die zu einer verminderten Ejektionsfraktion und/oder erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder unter Belastung führen (29).

Die Herzinsuffizienz ist ein allgemeiner Oberbegriff, der nach zahlreichen Kriterien der Funktionsstörung weiter unterteilt werden kann. Ist die Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels vermindert und besteht in der Folge eine hochgradig reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bei bestehender Herzinsuffizienzsymptomatik, spricht man von einer systolischen Herzinsuffizienz, auch Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) genannt (30). Als Grenzwert gilt eine LVEF < 40 % (30). Die systolische Herzinsuffizienz ist leichter zu erfassen und war lange Fokus der Herzinsuffizienz – Forschung (30). Im Verlauf hat sich gezeigt, dass auch Patienten mit normaler LVEF eine typische Herzinsuffizienzsymptomatik entwickeln können (31). Ursache sind strukturelle und/oder funktionelle

Veränderungen des linken Ventrikels, die zu einer diastolischen Füllungsstörung führen. (31). Diese Kombination aus typischer Herzinsuffizienz-Symptomatik und erhaltener LVEF bei strukturellen und/oder funktionellen Veränderungen des Myokards wird als Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) (auch diastolische Herzinsuffizienz) bezeichnet. (32). Die diastolische Dysfunktion ist nicht mit der HFpEF gleichzusetzen. Die diastolische Dysfunktion beschreibt eine Funktionsstörung des Ventrikels, während die HFpEF ein klinisches Syndrom darstellt (33).

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Entstehung der diastolischen Dysfunktion ist multifaktoriell. Zu den wichtigsten prädisponierenden Faktoren zählen neben Alter und weiblichem Geschlecht Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Hyperlipidämie, Rauchen, Adipositas, Diabetes mellitus sowie Nierenerkrankungen und das Vorliegen einer Aortenklappenstenose (34–37). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass pAVK-Patienten häufiger von einer diastolischen Dysfunktion betroffen sind (38,39), auch nach Adjustierung für gemeinsame Risikofaktoren wird die pAVK als unabhängiger Prädiktor für eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion beschrieben (39). Die diastolische Dysfunktion ist die zentrale pathophysiologische Komponente der HFpEF. Die Herzinsuffizienz (HFrEF und HFpEF) ist mit einer Prävalenz von ca. 1 – 2 % bei Erwachsenen in Industriestaaten sowie ≥ 10 % der über 70 – jährigen ein häufiges kardiologisches Krankheitsbild (40–43). Der Anteil der HFpEF liegt zwischen 22 und 73 %, je nach Definition, Alter und Geschlecht der Studienpopulation, vorherigem Myokardinfarkt und Jahr der Veröffentlichung (44–47). Im Vergleich zu HFrEF sind Patienten mit HFpEF älter, häufiger weiblich und leiden häufiger an arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern (48,49).

1.2.2 Klinik und Diagnostik der HFpEF

Die Symptome der Herzinsuffizienz sind eher unspezifisch. Dyspnoe, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und Unterschenkelödeme können auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen auftreten (50–53). Spezifischer sind das Auftreten gestauter Jugularvenen, eines dritten Herzgeräuschs sowie ein lateralisierte Herzspitzenstoß (54–56). Grundsätzlich wird der klinische Schweregrad der

Einleitung

Herzinsuffizienz anhand der körperlichen Leistungsfähigkeit in vier Stadien nach der „*New York Heart Association – Klassifikation*“ (NYHA) eingeteilt (siehe Tabelle 3).

Stadien	Symptomatik
I	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
II	Herzerkrankung mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei starker Belastung. Auftreten von Beschwerden (u.a. Luftnot, Müdigkeit und Palpitationen) bei stärkerer Belastung
III	Herzerkrankung mit starker Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Auftreten von Beschwerden bei geringer körperlicher Aktivität
IV	Herzerkrankung mit Auftreten von Beschwerden in Ruhe

Tabelle 3: **NYHA-Stadien zur Klassifizierung der Schwere der Herzinsuffizienz**

Treten Herzinsuffizienzsymptome in Kombination mit einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion, einer bestehenden diastolischen Dysfunktion und erhöhten natriuretischen Peptiden auf, sollten bei Verdacht auf eine HFpEF weitere Untersuchungen zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit durchgeführt werden (30). Die „*Heart Failure Association (HFA)*“ der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt die Anwendung des HFA – PEFF Scores sowie ggf. invasive Untersuchungen (57). Der HFA – PEFF Score berücksichtigt funktionelle, morphologische und laborchemische (NT-proBNP) Kriterien zur Diagnose der HFpEF (57). Dieser Score soll die Diagnostik im klinischen Alltag erleichtern, sodass die HFpEF leichter diagnostiziert werden kann und mehr Patienten eine gezielte Therapie erhalten.

1.2.3 Echokardiographische Beurteilung der diastolischen Funktion

Es bestehen europäische und amerikanische Leitlinien zur echokardiographischen Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion (58). Demnach erfolgen Diagnostik und Graduierung der diastolischen Funktion im Wesentlichen durch das transmitrale Einstromprofil, der frühdiastolischen Mitralklappenannulusgeschwindigkeit und das Volumen des linken Vorhofs (58).

Das transmitrale Einstromprofil ist durch zwei Phasen gekennzeichnet. Die E – Welle (E = *early*) entsteht während der frühen diastolischen Füllung, während die A – Welle (A = *atrial*) von der Vorhofkontraktion verursacht wird. Physiologisch hat die frühe diastolische Füllung den größten Anteil an der Ventrikelfüllung, dementsprechend ist die E – Welle größer als die A – Welle (vgl. Abb. 1a). Eine Abnahme der linksventrikulären Relaxation führt zu einer Abnahme der Sogwirkung. Folglich wird die

Einleitung

E – Welle kleiner (b). Bei Progredienz steigt der atriale Druck stärker an und baut erneut eine treibende atrioventrikuläre Druckdifferenz auf. In der Konsequenz normalisiert sich das E/A – Ratio (c). Zur weiteren Differenzierung sollte die Gewebegeschwindigkeit des septalen und lateralen Mitralklappenannulus e' gemessen werden. Diese ist bei diastolischer Dysfunktion erniedrigt und wird auch als Verhältnis zur E – Welle als E/e' zur Interpretation herangezogen.

Steigt im Verlauf der linksventrikuläre Füllungsdruck weiter an, verändert sich das Füllungsmuster stark zugunsten der E – Welle, das E/A – Ratio erreicht Werte > 2 (d). In Abbildung 1 ist das E/A – Verhältnis entsprechend der Schwere der diastolischen Dysfunktion dargestellt.

Charakteristisch für die diastolische Dysfunktion ist der erhöhte linksventrikuläre Füllungsdruck. Der Vergleich mit invasiven Messungen hat gezeigt, dass E/e' ein guter Surrogatparameter zur Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks ist (59). Erniedrigte Mitralklappenannulus – Geschwindigkeiten sowie ein hohes E/e' – Verhältnis entsprechen einem hohen linksventrikulären Füllungsdruck. In den aktuellen Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften für Echokardiographie wird E/e' als wichtigstes Kriterium zur Diagnostik funktioneller Veränderungen im Rahmen einer diastolischen Dysfunktion eingeordnet (58).

Der erhöhte linksventrikuläre Druck setzt sich in den linken Vorhof fort und führt zur Vorhofdilatation. Diese kann echokardiographisch erfasst und in Relation zur Körperoberfläche des Patienten als linksatrialer Volumenindex (LAVI) angegeben werden (58). Der LAVI gilt als wichtiger Surrogatparameter für strukturelle Veränderungen bei diastolischer Dysfunktion (58).

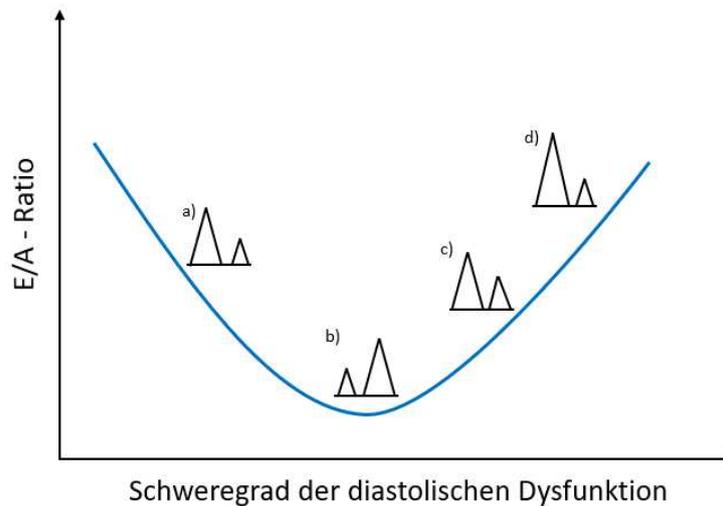


Abb. 1: **U – förmiger Verlauf der Veränderung des transmitralen Einstromprofils in Abhängigkeit vom Schweregrad der diastolischen Dysfunktion;** a) Physiologisches Einstromprofil, b) Relaxationsstörung, c) Pseudonormalisierung, d) Restriktives Füllungsmuster

1.2.4 Therapie der HFpEF

Die Notwendigkeit einer Therapie der HFpEF ist angesichts der schlechten Prognose unbestritten. Die therapeutischen Möglichkeiten sind jedoch begrenzt. Die aktuelle ESC-Leitlinie empfiehlt, bei Patienten mit HFpEF nach Risikofaktoren zu suchen, diese effektiv zu behandeln und eine diuretische Therapie einzuleiten. (29). In neueren Studien konnten die SGLT 2 – Inhibitoren zur Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Rehospitalisierung beitragen (60,61), so dass deren Gabe bereits mit einer IIa – Empfehlung in der amerikanischen Herzinsuffizienz – Leitlinie etabliert wurde (62).

1.3 Arterielle Gefäßsteifigkeit und aortale Gefäßfunktion bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Die arterielle Elastizität wird definiert als der Quotient aus Volumenänderung und Druckänderung. Die Formel, $Elastizität = \frac{\Delta V}{\Delta P}$ beschreibt diese Eigenschaft (63). Übertragen auf das arterielle System kann die Elastizität entsprechend der Formel, $Elastizität = \frac{Schlagvolumen}{Pulsdruck}$ geschätzt werden (64). Die Elastizität wird durch die strukturellen Eigenschaften der Gefäße bestimmt. Die Aorta ist reich an elastischen Fasern, um ihre Funktion als Windkessel zu erfüllen, die pulsatilen Herzaktionen zu dämpfen und so einen gleichmäßigen Blutfluss in der Mikrozirkulation zu

gewährleisten (65,66). Die für das Fortschreiten der arteriellen Gefäßsteifigkeit entscheidende Gefäßwandschicht ist die Media (67). Sie besteht aus den extrazellulären Matrixproteinen Elastin und Kollagen, den glatten Muskelzellen, Zell – Matrix Verbindungen sowie weiteren extrazellulären Matrixkomponenten (65). Von proximal nach distal verändern die Arterien ihren strukturellen Aufbau von überwiegend elastischen Fasern (viel Elastin) zu Arterien vom muskulären Typ (überwiegend glatte Muskelzellen) (67). Alter und arterielle Hypertonie sind unabhängig mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit assoziiert, während die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Rauchverhalten, Dyslipidämie und Adipositas erstaunlicherweise nicht unabhängig mit der Gefäßsteifigkeit korrelieren (68). Elastin Fragmentation, Ablagerung von Kollagen, Kalzifikation, endotheliale Dysfunktion, Entzündungsprozesse sowie strukturell veränderte glatte Muskelzellen sind die führenden Mechanismen der Gefäßalterung, sie führen zum Elastizitätsverlust und bedingen eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit (67). Die erhöhte Gefäßsteifigkeit hat negative Konsequenzen auf die aortale Hämodynamik und führt folglich zu Endorganschäden. Potenziell betroffene Organe sind Herz, Gehirn, Nieren, Leber, Hoden und Plazenta (69–74). Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor und ein wichtiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität ist (75–77). Die Pulswellengeschwindigkeit ist als direktes Maß der arteriellen Gefäßsteifigkeit von besonderem Interesse und gilt als Goldstandard bei der Evaluation der Gefäßsteifigkeit (78,79).

1.3.1 Pulswellengeschwindigkeit

Mit jedem Auswurf des Schlagvolumens in die Aorta entstehen Pulswellen. Diese durchlaufen mit einer definierten Geschwindigkeit, der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), das arterielle Gefäßsystem. Die PWV hängt von der Elastizität bzw. der Steifigkeit der Arterien ab. Eine hohe Elastizität der Aorta spiegelt sich in einer niedrigen PWV wider. Sie liegt beim jugendlichen Menschen in der abdominellen Aorta bei 5 – 6 m/s (80). Von zentral nach peripher verändert sich die Struktur der Gefäße, die Dominanz der elastischen Fasern wird von den glatten Gefäßmuskelzellen abgelöst, sodass die Steifigkeit zur Peripherie hin zunimmt. So beträgt die PWV in der Arteria femoralis beim jugendlichen Menschen ca. 8 – 9 m/s (80). Es gilt: Je steifer

das Gefäß, desto höher die PWV. Die PWV ist somit ein direktes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit (79).

Die Arterien unterliegen im Alterungsprozess einen strukturellen Umbau, dieser führt zur Zunahme der Steifigkeit und konsekutiv zur Erhöhung der PWV (81). Dabei ist die Beziehung zwischen Alter und PWV nicht – linear, der Anstieg ist ab dem 50. Lebensjahr besonders stark ausgeprägt (81). Die PWV ist bei pAVK – Patienten signifikant höher als bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv ohne pAVK (82,83).

1.3.2 Pulswellenreflexionen

Pulswellenreflexionen sind ein Kernelement der Strömungslehre. An Bifurkationen, sowie an Stellen, an denen es zur Änderung des Gefäßdurchmessers und der lokalen Gefäßsteifigkeit kommt, entsteht eine Impedanzänderung (84). An diesen Stellen entstehen Wellenreflexionen, die retrograd laufen. Es kommt zur Überlagerung der antegraden und reflektierten, retrograd laufenden Pulswelle (85). Es wird davon ausgegangen, dass weniger einzelne Reflexionen an definierten Stellen des arteriellen Gefäßbaums entscheidend sind, sondern viel mehr die Masse an kleinen Reflexionen, die ubiquitär entlang des Gefäßsystems entstehen (67).

Die reflektierte Welle erreicht unter physiologischen Bedingungen die ascendierende Aorta in der späten Systole und in der frühen Diastole desselben Herzzyklus, in dem die antegrade Welle entsteht (85). Durch die konsekutive Erhöhung des diastolischen Blutdrucks wird die, während der Diastole stattfindende Perfusion der Koronararterien begünstigt (86). Bei erhöhter arterieller Gefäßsteifigkeit erreicht die reflektierte Welle, aufgrund der schnelleren PWV die ascendierende Aorta schon in der mittleren bis späten Phase der Systole (87,88). Folglich steigt der aortale systolische Blutdruck und somit auch die linksventrikuläre Nachlast, mit potentieller Beeinträchtigung der Koronarperfusion (80). Interessanterweise wird die peripher reflektierte Welle am linken Ventrikel erneut reflektiert und beeinflusst somit auch die Amplitude der antegraden Pulswelle (89). Abbildung 2 veranschaulicht die Unterschiede der aortalen Pulswelle bei jungen Probanden mit elastischer Aorta und älteren Probanden mit steifer Aorta. Es wird deutlich, dass mit erhöhter Gefäßsteifigkeit der systolische Druck zunimmt, während der diastolische Blutdruck stagniert bzw. niedriger wird. Eine fortgeschrittene arterielle Gefäßsteifigkeit kann mit einer isolierten systolischen Hypertonie (ISH) einhergehen, die häufig bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen diagnostiziert wird (90,91).

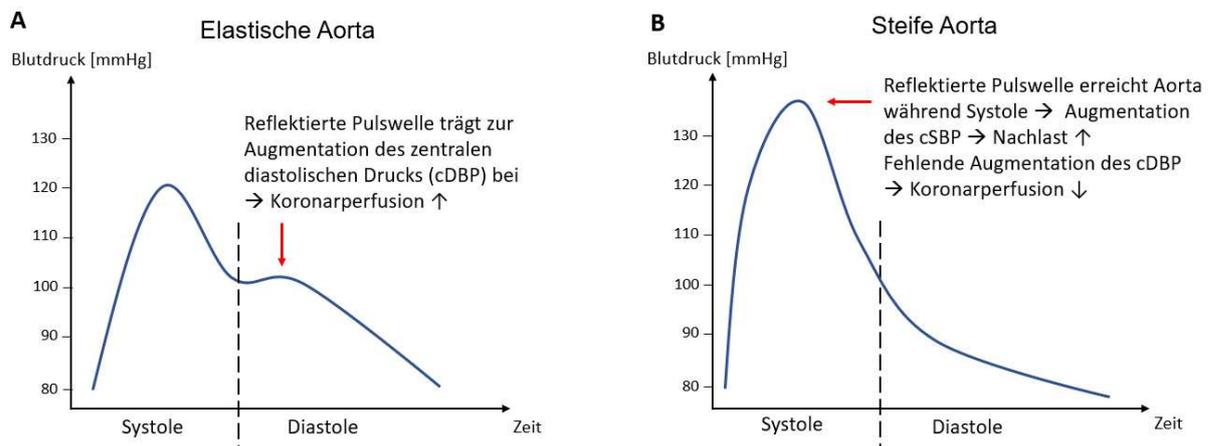


Abb. 2: **Schematische Darstellung der aortalen Pulswelle**; A: Bei elastischer (jueniler) Aorta, B: Bei steifer (gealterter) Aorta

1.3.3 Augmentationsindex und aortaler Blutdruck

Der zentrale bzw. aortale Blutdruck (aBP) beschreibt den, in der Aorta gemessenen Blutdruck. Er setzt sich aus antegraden und reflektierten, retrograd laufenden Pulswellen zusammen.

Dem aortalen systolischen Blutdruck (aSBP) kommt eine entscheidende Bedeutung bei den pathophysiologischen Folgen arterieller Hypertonie zu. Es gibt mehrere Untersuchungen, die zeigen, dass der aSBP besser mit Linksherzhypertrophie und kardiovaskulären Ereignissen korreliert als der systolische Oberarmblutdruck (bSBP) (92,93). Begründet wird dies damit, dass der aSBP die Hauptdeterminante der kardialen Nachlast ist und somit einen großen Einfluss auf die Herzfunktion hat (93). Daher ist die Untersuchung der aortalen Hämodynamik mit Fokus auf den aSBP von hoher klinischer und wissenschaftlicher Relevanz.

Abbildung 3 zeigt die Form der aortalen Pulswelle einer steifen Aorta sowie die daraus ableitbaren Parameter einer Pulswellenanalyse (PWA).

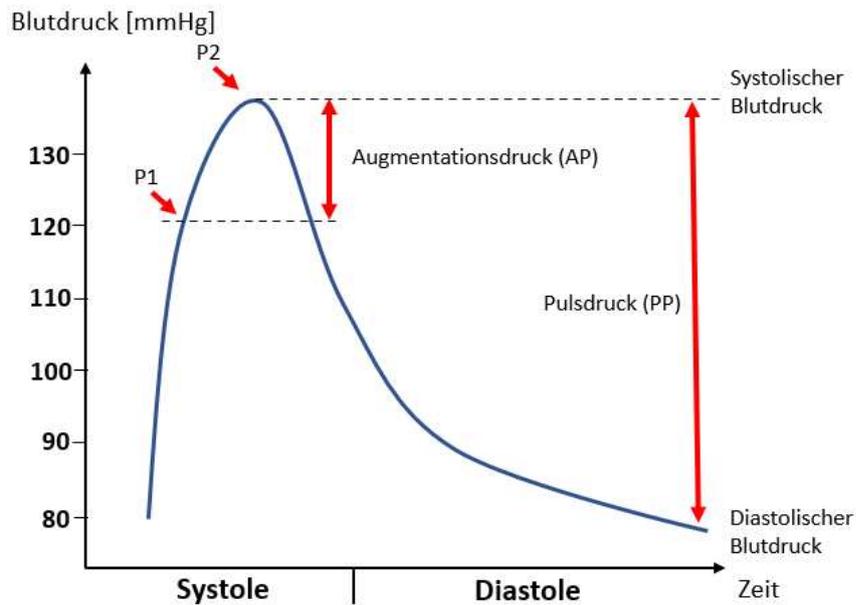


Abb. 3: **Form der aortalen Pulswelle einer steifen Aorta**; P1: Inflektionspunkt (Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Pulswelle), P2: Maximaler Blutdruck der reflektierten Welle

Als Augmentation bezeichnet man die Erhöhung des aortalen Blutdrucks durch die reflektierte Pulswelle (85). Der Inflektionspunkt (Abb. 3; P1) gibt den Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Welle in der aufsteigenden Aorta an (85).

Der Druckaufbau nach dem Inflektionspunkt bis zum Maximaldruck wird durch die reflektierte Pulswelle verursacht (85). Der durch die reflektierte Pulswelle verursachte Druckanstieg wird als Augmentationsdruck (AP) bezeichnet (85). Bezieht man den Augmentationsdruck auf den Pulsdruck (Druckdifferenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck), so erhält man den Augmentationsindex nach der Formel:

$$\text{Augmentationsindex [\%]} = \frac{\text{Augmentationsdruck}}{\text{Pulsdruck}} \times 100 \quad \text{den Augmentationsindex (Alx)} \quad (85,94,95).$$

Da der Alx stark von der Herzfrequenz abhängt, wird er mit Hilfe einer mathematischen Transferfunktion auf eine normierte Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute bezogen (Alx@HR75) (96–98).

Der aortale Blutdruck sowie der Alx sind bei Patienten mit pAVK ($KAI \leq 0.9$) höher als bei ähnlich charakterisierten Patienten ohne pAVK ($KAI \geq 0.9 < 1.4$) (99,100). Eine mögliche Erklärung ist, dass bei pAVK, Pulswellenreflexionen vermehrt auftreten und dadurch den Alx erhöhen (101). Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass bei Patienten mit einer pAVK die arterielle Gefäßsteifigkeit im Allgemeinen weiter fortgeschritten ist,

die PWV daher schneller ist und die Pulswellenreflexionen folglich die Aorta ascendens früher erreichen (82,83).

1.4 Diastolische Dysfunktion und pAVK

Yanaka et al. untersuchten die Prävalenz einer diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit und ohne pAVK (39). Ihre Studie zeigte, dass bei Patienten mit pAVK häufiger eine diastolische Dysfunktion vorliegt als bei Patienten ohne pAVK (31% vs. 12%, $p < 0.01$). Die echokardiografischen Parameter der diastolischen Herzfunktion waren bei den pAVK – Patienten signifikant höher (E/e' , LAVI, Geschwindigkeitsjet über der Trikuspidalklappe) bzw. niedriger (e'). Die multivariate Regression zeigte, dass die pAVK ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion war (39). Als mögliche Erklärung wird eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit bei pAVK diskutiert, die mit einer erhöhten linksventrikulären Nachlast und einem erhöhten aortalen Blutdruck assoziiert ist (39). Vorarbeiten dieser Klinik konnten zeigen, dass eine periphere Intervention einen akuten zentralen und peripheren blutdrucksenkenden Effekt hat. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung hängt dabei vom behandelten Gefäßabschnitt ab. Je proximaler, desto größer der blutdrucksenkende Effekt (102).

1.5 Zielsetzungen der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Beziehung zwischen arteriellem Gefäßsystem, aortaler Hämodynamik und diastolischer Herzfunktion in Abhängigkeit von einer peripheren Intervention bei Patienten mit pAVK und HFpEF zu untersuchen. Um den Einfluss der peripheren Intervention auf die linksventrikuläre diastolische Funktion (LVDF) zu untersuchen, wurde ein 3-Elemente-Modell der Aorta definiert. Dieses umfasst den aortalen Einstrom, die aortale Leitung und die aortale Nachlast. Folgende Fragen wurden untersucht:

1. Verändern sich die echokardiographischen Parameter der LVDF nach peripherer Intervention?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der LVDF und den Parametern der aortalen Nachlast und der aortalen Leitung?
3. Welchen Einfluss hat die periphere Intervention auf die Herzinsuffizienzsymptomatik?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Das Studienvorhaben wurde der Ethikkommission (Studennummer: 2019-382-KFogU) der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf zur Prüfung und Begutachtung vorgelegt und von dieser schriftlich genehmigt. Das Studiendesign ist prospektiv angelegt. Die Durchführung der Studie erfolgte von Mai 2019 bis Mai 2021 in den Räumlichkeiten der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die Durchführung der Interventionen sowie der echokardiographischen Untersuchungen erfolgte durch ärztliches Personal der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie. Zur systematischen Aufbereitung der pseudonymisierten Daten wurde eine Tabelle mit der Software Excel (Microsoft; Redmond, USA) erstellt. Die Untersuchungszeitpunkte waren einen Tag vor, einen Tag nach sowie im *Follow – Up* ca. vier Monate nach Angioplastie bzw. diagnostischer Angiographie.

2.2 Patientenkollektiv

Die Studienpatienten wurden aus dem Routinebetrieb der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie rekrutiert. Patienten mit symptomatischer pAVK im Stadium Fontaine IIb, duplexsonografisch gesicherter hämodynamisch relevanter Stenosen der Becken- und/oder Oberschenkelarterien und Wunsch einer interventionellen Therapie wurden zur Studienteilnahme befragt. Zu den weiteren Einschlusskriterien gehören eine LVEF ≥ 50 % sowie ein HFA – PEF Score > 5 . Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz $>$ Stadium 3, Dialysepflichtigkeit, LVEF < 50 %, Vorhofflimmern, höhergradige Klappenitien sowie Änderungen der antihypertensiven- und Schmerzmedikation während des Nachbeobachtungszeitraums. Zur besseren Charakterisierung der Untersuchungen und der Patienten wurde die Datenerhebung um demographische Daten, klinische Symptomatik (NYHA-Stadium), Begleitmedikation, Vorerkrankungen, Laborwerte sowie interventionsbezogene Daten erweitert.

2.3 Untersuchungsbedingungen

Alle Untersuchungen wurden unter vergleichbaren Bedingungen in der Funktionsdiagnostik der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Die Raumtemperatur betrug 20-21°C. Die präprozeduralen Untersuchungen fanden am Vortag zwischen 12 und 15 Uhr statt. Die postprozeduralen Daten wurden am Folgetag zwischen 8 und 10 Uhr erhoben. Die Nachuntersuchungen fanden nach ca. vier Monaten zwischen 10 und 14 Uhr statt. Es wurde auf einen möglichst standardisierten Untersuchungsablauf geachtet. Vor Beginn der jeweiligen Untersuchung erfolgte eine mindestens fünfminütige Ruhephase in horizontaler Liegeposition. Mit Ausnahme der Echokardiographie wurden alle Untersuchungen vom gleichen Untersucher durchgeführt.

2.4 Das 3 – Element Modell der Aorta

Um den Einfluss der peripheren Intervention auf die linksventrikuläre diastolische Funktion (LVDF) zu untersuchen, wurde ein 3-Element-Modell der Aorta definiert. Dieses umfasst den aortalen Einstrom, die aortale Leitung und die aortale Nachlast.

Aortaler Einstrom: Um den Einfluss der peripheren Intervention auf die LVDF zu beurteilen, ist es wichtig, gleichzeitig die systolische LV-Funktion zu betrachten, die das Ausmaß des aortalen Einstroms bestimmt. Zu diesem Zweck wurden die Herzfrequenz (HR), das Schlagvolumen (SV) und das Herzzeitvolumen (HZV) gemessen.

Aortale Leitung: Die Hauptfunktion der Aorta ist die Verteilung des Blutflusses zu den peripheren Organen und die Anpassung des pulsatilen Blutflusses. Um die wichtigsten Determinanten der aortalen Leitfähigkeit zu erfassen, haben wir die physikalisch-mechanischen Eigenschaften der Aortenwand (aortale Elastizität), den aortalen Blutdruck (aBP) und die pulsatilen Eigenschaften des aortalen Blutflusses (Pulsdruck) analysiert.

Aortale Nachlast: Der aortale Blutfluss wird entscheidend durch ihre Nachlast bestimmt. Um die Veränderungen der aortalen Nachlast vor, während und nach der peripheren Intervention zu analysieren, haben wir den Knöchel – Arm Index, den totalen peripheren Gefäßwiderstand (TPR), berechnet als Verhältnis von HZV zu mittlerem aortalen Blutdruck, und den Fluss in der Arteria femoralis communis (AFC) gemessen.

Eine Übersicht über das 3-Element-Modell ist in Abbildung 4 dargestellt. In den folgenden Abschnitten werden die Methoden näher erläutert.

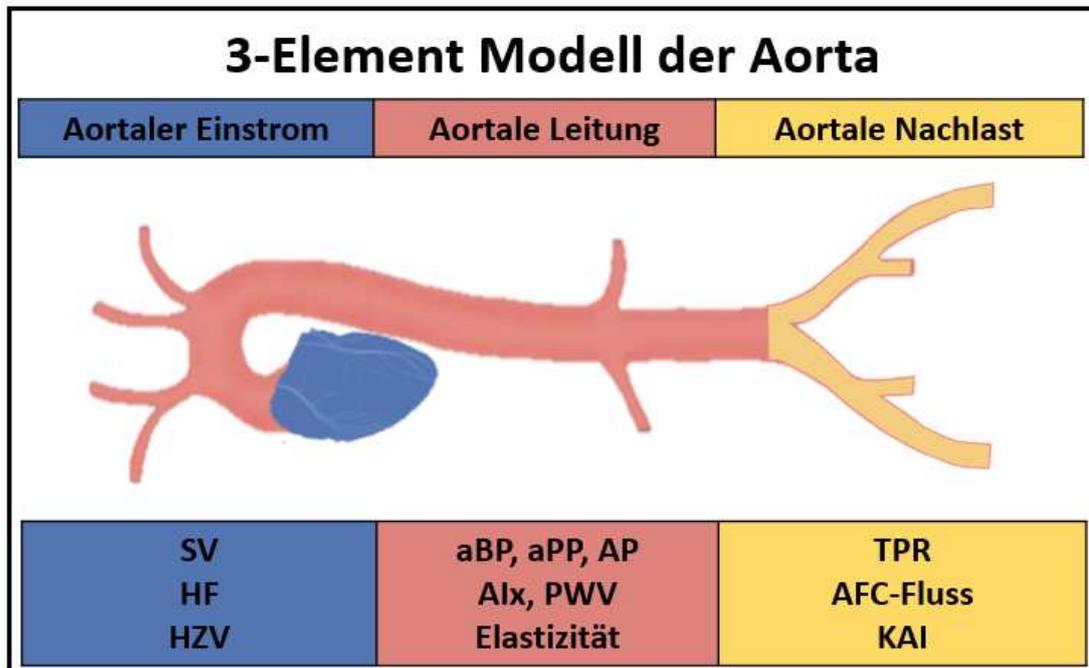


Abb. 4: **3 – Element Modell der Aorta** mit den Parametern des aortalen Einstroms (SV = Schlagvolumen, HF = Herzfrequenz, HZV = Herzzeitvolumen), der aortalen Leitung (aBP = aortaler Blutdruck, aPP = aortaler Pulsdruck, AP = Augmentationsdruck, Alx = Augmentationsindex, PWV = Pulswellengeschwindigkeit) und der aortalen Nachlast (TPR = totaler peripherer Widerstand, AFC = Arteria femoralis communis, KAI = Knöchel – Arm Index)

In der folgenden Abbildung 5 ist in vereinfachter Form der Studienablauf graphisch dargestellt.

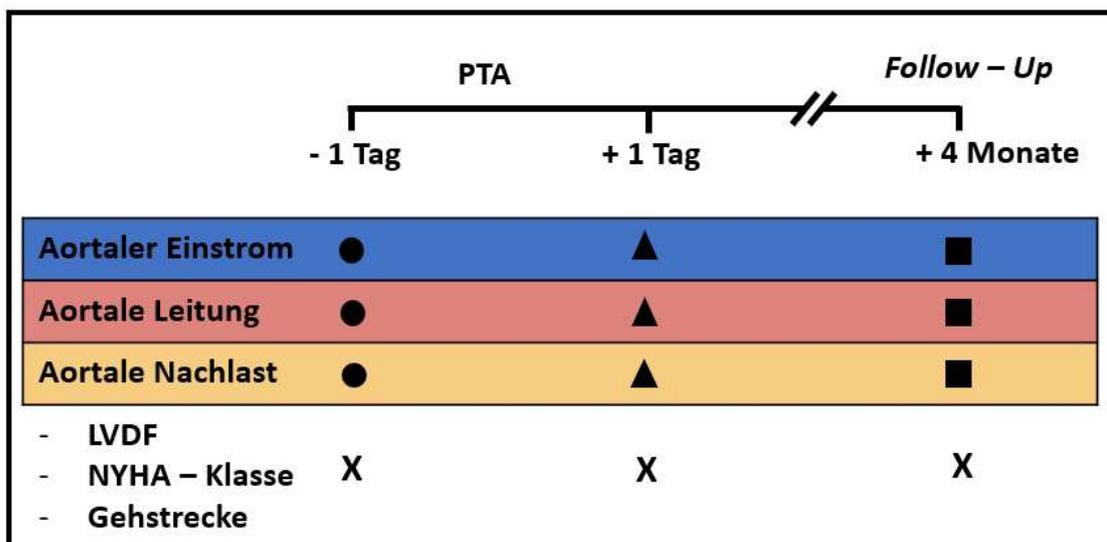


Abb. 5: **Studienaufbau** LVDF = linksventrikuläre diastolische Funktion, NYHA = „New York Heart Association“, PTA = Perkutane transluminale Angioplastie

2.5 Die transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) hat sich in der kardiologischen Routine zur Diagnostik der LVDF etabliert. Daher wurde auch in der vorliegenden Arbeit die TTE zur Beurteilung der diastolischen Herzfunktion verwendet. Als echokardiographisches System wurde das Vivid 7 Dimension mit dem Schallkopf M4S (GE Healthcare; Chicago, USA) verwendet. Die Untersuchung wurde in Linksseitenlage durchgeführt.

Die Untersuchung vor Aufnahme in die Studie umfasste die Untersuchung der Herzklappen, der Kavitäten, der LVEF und der diastolischen Herzfunktion. In der *Follow – Up* Untersuchung wurde fokussiert die systolische und diastolische Herzfunktion untersucht.

Da im Rahmen der Studie insbesondere die Erfassung der diastolischen Herzfunktion von Interesse ist, wird im Folgenden explizit auf die Messung dieser Parameter eingegangen. Im Vier – Kammer Blick erfolgte die Messung des transmitralen Einstromprofils mit Hilfe des *Pulse – Wave – Dopplers* (PW – Doppler) sowie der septalen und lateralen Gewebeschwindigkeiten im *Tissue Doppler Imaging – Modus* (TDI). Zur Messung des transmitralen Einstromprofils wurde das Messfenster des PW – Dopplers im linken Ventrikel auf Höhe der Mitralklappenspitzen positioniert (siehe Abbildung 6).

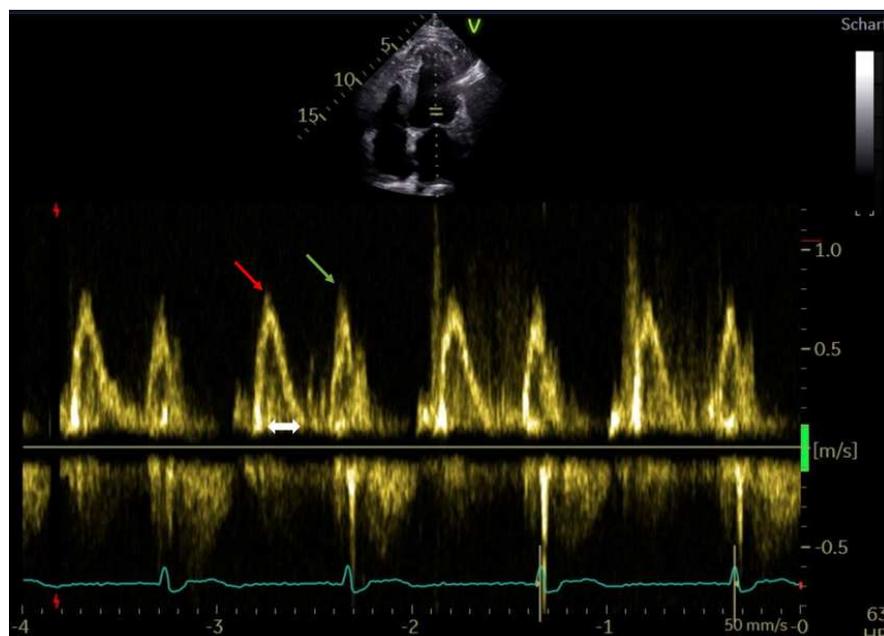


Abb. 6: **Vier – Kammer Blick mit Positionierung des PW – Dopplers an den Mitralklappenspitzen und der entsprechenden Spektraldarstellung**; Die x – Achse entspricht der Zeitachse, auf der y – Achse ist die Flussgeschwindigkeit in Meter pro Sekunde (m/s) skizziert, Roter Pfeil: E – Welle, Grüner Pfeil: A – Welle, Weißer Doppelpfeil: Dezelerationszeit

Patienten und Methoden

Die frühsystolische Einstromgeschwindigkeit (E – Welle) sowie die atriale Einstromgeschwindigkeit (A – Welle) wurden aus der Spektraldarstellung ermittelt und als E/A – Quotient ins Verhältnis gesetzt.

Anschließend wurden in der gleichen Projektion die Geschwindigkeiten des septalen und lateralen Mitralklappenannulus (e') gemessen. Dazu wurde das Messfenster des PW – Dopplers im TDI – Modus auf Höhe des septalen bzw. lateralen Mitralklappenannulus positioniert. Aus der spektralen Darstellung des Gewebe – Dopplers wurde die septale und laterale Mitralklappenannulusgeschwindigkeit bestimmt. Im Anschluss wurden die jeweiligen Mitralklappenannulusgeschwindigkeiten zur E – Welle als E/e' ins Verhältnis genommen. Aus den Quotienten E/e'_{septal} und E/e'_{lateral} wurde das arithmetische Mittel gebildet und als $E/e'_{\text{gemittelt}}$ notiert. Abbildung 7 zeigt beispielhaft die Positionierung des Messfensters sowie die zugehörigen Spektraldarstellungen.

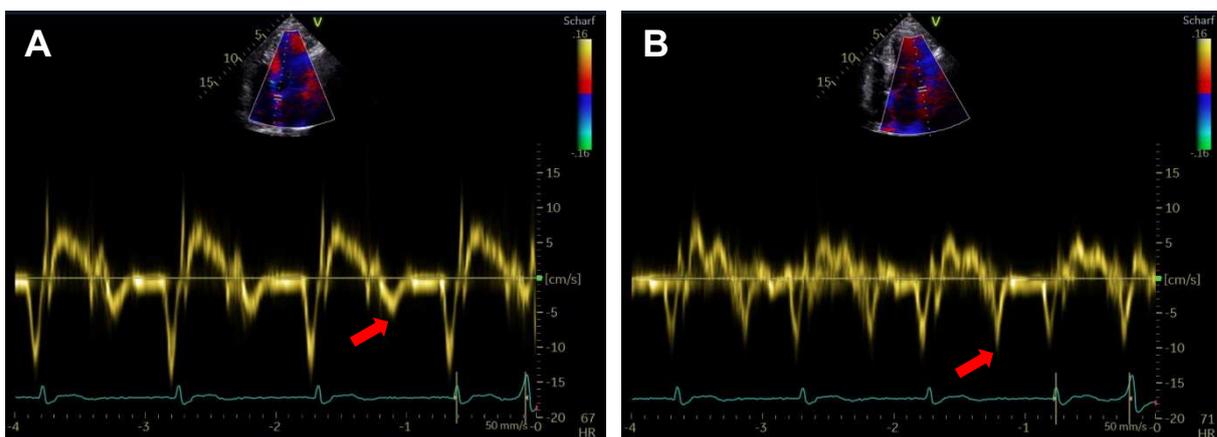


Abb. 7: Vier – Kammer Blick im TDI – Modus mit Positionierung des *sample volume* am septalen (A) bzw. lateralen (B) Mitralklappenannulus und entsprechender Spektraldarstellung; Die x – Achse entspricht der Zeitachse, auf der y – Achse ist die Flussgeschwindigkeit in Meter pro Sekunde [m/s] skizziert, Roter Pfeil: Messpunkt von e'

Als struktureller Parameter der diastolischen Herzfunktion wurde echokardiographisch das linksatriale Volumen bestimmt und als linksatrialer Volumenindex (*left atrial volume index*, LAVI) auf die Körperoberfläche bezogen. Das linksatriale Volumen wurde planimetrisch in der atrialen Diastole im apikalen Zwei- und Vierkammerblick bestimmt und die ermittelten Werte anschließend gemittelt. Die Körperoberfläche wurde nach Dubois Die Körperoberfläche wurde nach *Dubois* berechnet (103).

Zur Ermittlung der linksventrikulären Masse (LVM) wurde die *Devereux* – Formel verwendet:

$LVM [g] = 0,8 \times (1,04 \times \{LVEDD + SWT + PWT\}^3 - \{LVEDD\}^3) + 0,6 g$ (104,105). Die Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) sowie

der septalen (SWD) und posterioren (PWD) Wanddicke erfolgte im *M – Mode* in der parasternalen Längsachse. Anschließend wurde die ermittelte linksventrikuläre Masse in Relation zur Körperoberfläche als linksventrikulärer Masseindex (LVMI) [g/m²] ausgedrückt.

Zusätzlich wurde echokardiographisch das linksventrikuläre Schlagvolumen (SV) als Produkt aus der Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes (*left ventricular outflow tract*, LVOT) und dem Geschwindigkeits – Zeit – Integral (*velocity time integral*, VTI) berechnet. Durch Multiplikation des SV mit der Herzfrequenz (HF) wurde das Herzzeitvolumen (HZV) berechnet.

Zur Bestimmung der Geschwindigkeit des Regurgitationsjets über der Trikuspidalklappe (TR – Geschwindigkeit) wurde im apikalen Vier – Kammer Blick der *Continuous – Wave – Doppler* mittig im Regurgitationsjet über der Trikuspidalklappe positioniert und aus der Spektraldarstellung die maximale Geschwindigkeit ermittelt.

2.6 Messung der Pulswellengeschwindigkeit und Pulswellenanalyse mittels Applanationstonometrie

Die Messungen der Pulswellenanalyse (PWA) sowie der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) wurden in horizontaler Liegeposition nach einer mindestens fünfminütigen Ruhephase durchgeführt. Für die Messungen wurde das System SphygmoCor (AtCor Medical; Sydney, Australien) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der entsprechenden Software des Herstellers (SphygmoCor CvMS V9; Sydney, Australien). Im Vergleich mit invasiven Messungen zeigte das SphygmoCor – System die geringsten Unterschiede (106). Dabei wird eine stiftähnliche Messsonde mit einem hochempfindlichen Drucksensor, der die Druckschwankungen der Arterie erfasst, auf die zu untersuchende Arterie aufgesetzt. Diese nicht – invasive Messmethode wird als Applanationstonometrie bezeichnet.

2.6.1 Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) erhält man durch Messung der Zeit, die die Pulswelle benötigt, um eine definierte Strecke innerhalb des arteriellen Systems zurückzulegen. Die Berechnung erfolgte gemäß folgender Formel: $PWV \left(\frac{m}{s} \right) = \frac{\text{Strecke (m)}}{\Delta t (s)}$. Als Ableitorte erfolgte die sequenzielle Messung an der A. carotis und der A. femoralis communis (AFC). Diese sogenannte carotid – femoral PWV (cfPWV) hat gegenüber der brachial – ankle PWV (baPWV) den Vorteil, dass stenotische Läsionen

der Beinarterien die Messung nicht beeinflussen. Die cfPWV ist daher vor allem bei Vorliegen einer pAVK geeignet. Über drei Elektroden wird parallel ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet. Die R-Zacke ist der zeitliche Bezugspunkt für die Einzelmessungen an A. carotis und AFC. Aus der zeitlichen Differenz des Eintreffens der Pulswelle an A. carotis und AFC in Bezug auf den räumlichen Abstand der Ableitungsorte wird dann die PWV berechnet. Da die Messungen nacheinander erfolgen, wird nicht dieselbe Pulswelle analysiert, sondern die Einzelgeschwindigkeiten miteinander verrechnet. Mögliche Fehlerquellen der Messung liegen in der präzisen Erfassung der Pulswellentransitzeit, sowie der Länge der Gefäßstrecke. Dennoch weist diese Methode die geringsten Unterschiede zur invasiven Messung auf (106). Die Länge der Gefäßabschnitte wurde zuvor mit einem Maßband von den Ableitungen bis zum Referenzpunkt (Manubrium sterni) bestimmt. Die Messung an der AFC erfolgte an der unbehandelten Seite. Es wurde darauf geachtet, dass die Seiten der Ableitungen zwischen den Messzeitpunkten nicht gewechselt wurden.

2.6.2 Pulswellenanalyse

Als Ableitungsort für die Berechnung der aortalen Pulswelle diente die A. radialis. Mittels der zuvor beschriebenen Applanationstonometrie wurde die Pulswelle aufgezeichnet und mit Hilfe einer mathematischen Transferfunktion die aortale Pulswelle berechnet (107–109). Anschließend wurde die ermittelte aortale Pulswelle analysiert (Pulswellenanalyse) und die funktionellen Parameter berechnet. Als Referenzblutdruck wurde der höher gemessene Oberarmblutdruck gemäß der in Abschnitt 2.7 beschriebenen Methode verwendet.

Die Applanationstonometrie wurde mindestens dreimal durchgeführt, die drei Messungen mit dem höchsten Operator Index wurden gemittelt und notiert. Um eine hohe Datenqualität zu gewährleisten, wurden nur Messungen mit einem Operator Index > 80 (Maximalwert: 100) berücksichtigt. Zwischen den Messzeitpunkten wurde die Seite des Ableitungsortes an der A. radialis nicht gewechselt.

Folgende Funktionsparameter der aortalen Pulswelle wurden notiert: Aortaler systolischer Blutdruck (*aortic systolic blood pressure*, aSBP), aortaler diastolischer Blutdruck (*aortic diastolic blood pressure*, aDBP), aortaler mittlerer Blutdruck (*aortic mean pressure*, aMAP), aortaler Pulsdruck (*aortic pulse pressure*, aPP),

Augmentationsdruck (*augmentation pressure*, AP), Augmentationsindex (AIx) und der frequenzadaptierter Augmentationsindex bei 75 Schlägen/min (AIx@HR75).

Die arterielle Elastizität wurde aus dem Verhältnis des Schlagvolumens zum aortalen Pulsdruck geschätzt (110). Der totale periphere Widerstand wurde aus dem Quotienten von aMAP und Herzzeitvolumen berechnet.

2.7 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessungen erfolgten mit einem automatischen oszillometrischen Blutdruckmessgerät (boso medicus, BOSCH + SOHN GmbH u. Co. KG; Jungingen, Deutschland) an beiden Oberarmen. Die Blutdruckmanschette wurde ca. 4 cm proximal der Ellenbeuge mit ausreichendem Druck angelegt. Der höhere Blutdruckwert wurde notiert. Vor der Messung wurde eine bestehende antihypertensive medikamentöse Therapie anamnestisch abgeklärt und dokumentiert.

2.8 Knöchel – Arm Index

Zur Bestimmung des KAI's wurde eine Doppler – Verschlussdruckmessung an der unteren Extremität in Rückenlage nach mindestens fünfminütiger Ruhephase durchgeführt. Der KAI ist der Quotient aus dem systolischen Verschlussdruck der Knöchelarterien (A. tibialis anterior und A. tibialis posterior) und dem systolischen Verschlussdruck der Oberarmarterie (A. brachialis) und wird für jedes Bein einzeln ermittelt. Die Formel $KAI = \frac{\text{höherer systolischer Knöchelarteriendruck}}{\text{höherer systolischer Oberarmarteriendruck}}$ beschreibt die Berechnung und entspricht der aktuellen ESC – Leitlinie (25).

Als Referenzblutdruck am Oberarm wurde der höchste gemessene systolische Blutdruck gemäß der in Abschnitt 2.7 beschriebenen Methode verwendet. Zur Bestimmung der Knöchelverschlussdrücke wurde eine Blutdruckmanschette (Green Cuff superb, ERKA. Kallmeyer Medizintechnik GmbH & Co. KG; Bad Tölz, Deutschland) über den Knöcheln angelegt und ein suprasystolischer Druck aufgebaut. Mit Hilfe eines unidirektionalen 8 MHz – Taschendopplers (VT-200 Vascular Doppler; Bistos, Korea) wurde während des Ablassens des Drucks aus der Blutdruckmanschette bestimmt, wann die Durchblutung wiederhergestellt war. Der jeweils höhere systolische Blutdruck wurde zur Berechnung des KAI verwendet.

2.9 Blutfluss Arteria femoralis communis

Das Flussprofil in der Arteria femoralis communis (AFC) und ihr Durchmesser wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt mittels farbkodierter Duplexsonographie bestimmt. Der Blutfluss wurde gemäß folgender Formel berechnet: Volumenfluss [ml/min] = $\pi * r^2$ [cm] * V_{mean} [cm/sec]

2.10 Laufbandergometrie

Zur Beurteilung der klinischen Symptomatik wurde präprozedural sowie postprozedural und im *Follow – Up* eine Laufbandergometrie durchgeführt. Dazu wurden die Probanden auf einem Laufband mit einer standardisierten Steigung von 12 % und einer Geschwindigkeit von 3,2 m/s belastet. Die Distanz bis zum Abbruch der Belastung aufgrund von Claudicatio Beschwerden wurde dokumentiert. Fehlende Werte ergeben sich bei Abbruch der Belastung aufgrund anderer Beschwerden (u.a. Dyspnoe, Erschöpfung, Schmerzen am Bewegungsapparat).

2.11 Interventionelle Prozeduren bzw. diagnostische Angiographien

Die interventionellen Prozeduren wurden in den Herzkatheterlaboren des Universitätsklinikums Düsseldorf unter Leitung und Begleitung eines Facharztes für Innere Medizin und Angiologie durchgeführt. Auf eine Allgemeinanästhesie wurde verzichtet. Vor der Punktion der Arteria femoralis communis (AFC) wurde Lidocain als Lokalanästhetikum injiziert. Nach erfolgreicher arterieller Punktion wurde zunächst eine diagnostische Angiographie mit jodhaltigem Kontrastmittel durchgeführt, um die zur Beschwerdesymptomatik beitragenden Engstellen darzustellen. Zeigten sich dabei Stenosen, die gut und risikoarm interventionell behandelt werden konnten, folgte die interventionelle Therapie. Iliakale Stenosen wurden zunächst mittels PTA (Passeo 35; Biotronik) dilatiert, anschließend erfolgte die Implantation eines ballon – expandierenden Stents (Dynamic; Biotronik). Femoropopliteale Läsionen wurden zunächst angioplastiert und anschließend mit einem *drug – coated ballon* (DCB) (Passeo – Lux 18; Biotronik) behandelt, bei Bedarf erfolgte additiv eine Stentimplantation mit selbst – expandierenden Stents (Innova; Boston Scientific). Gab es keinen adäquaten oder risikoarmen interventionellen Ansatz für die stenotischen Prozesse, wurde die Untersuchung nach der diagnostischen Angiographie ohne Intervention abgebrochen. Diese Patienten wurden dann der Kontrollgruppe zugeteilt.

2.12 Der HFA – PEFF Score

Zur besseren Patientencharakterisierung wurde der HFA – PEFF Score verwendet (57). Nach funktionellen, morphologischen und laborchemischen (BNP bzw. NT-proBNP) Kriterien werden pro Kategorie 0 – 2 Punkte vergeben (siehe Tabelle 4). Bei Erfüllung von Hauptkriterien zwei Punkte, bei Erfüllung der Nebenkriterien ein Punkt. Bei ≥ 5 Punkten liegt eine HFpEF vor, bei 2 – 4 Punkten wird eine erweiterte Diagnostik empfohlen. Ein HFA – PEFF Score < 2 macht das Vorliegen einer HFpEF unwahrscheinlich.

	Funktionell	Morphologisch	Biomarker (SR)	Biomarker (VHF)
Hauptkriterien	septal $e' < 7$ cm/s oder lateral $e' < 10$ cm/s oder $E/e'_{\text{gemittelt}} \geq 15$ oder TR Vmax $> 2,8$ m/s (sPAP > 35 mmHg)	LAVI > 34 ml/m ² oder LVMI $\geq 149/122$ g/m ² (m/w) und RWT $> 0,42$	NT-proBNP > 220 pg/ml oder BNP > 80 pg/ml	NT-proBNP > 660 pg/ml oder BNP > 240 pg/ml
Nebenkriterien	$E/e'_{\text{gemittelt}}$ 9 – 14 oder GLS < 16 %	LAVI 29 – 34 ml/m ² oder LVMI $\geq 115/95$ g/m ² (m/w) oder RWT $> 0,42$ oder LV wall thickness ≥ 12 mm	NT-proBNP 125 – 220 pg/ml oder BNP 35 – 80 pg/ml	NT-proBNP 365 – 660 pg/ml oder BNP 105 – 240 pg/ml

Tabelle 4: **HFA – PEFF Score**; ≥ 5 Punkte: HFpEF, 2 – 4 Punkte: Empfehlung zum Stresstest oder invasiver Diagnostik, < 2 Punkte: HFpEF unwahrscheinlich; GLS = *global longitudinal strain*, LAVI = linksatrialer Volumenindex, LVMI = Linksventrikulärer Masseindex, RWT = relative Wanddicke, sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck, SR = Sinusrhythmus, TR Vmax= Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit, VHF = Vorhofflimmern

2.13 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 25 (IBM; Armonk, USA) und GraphPad Prism© Version 6.00 (La Jolla, California, USA). Metrische Variablen wurden als arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (Mittelwert \pm Standardabweichung) angegeben. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Vergleiche innerhalb der Gruppen mit zwei Messzeitpunkten wurden mit dem gepaarten T – Test durchgeführt. Messungen mit mehr als zwei Messwiederholungen wurden mittels ANOVA analysiert.

Patienten und Methoden

Wurden kategoriale Variablen zwischen den Gruppen verglichen, wurde der Chi – Quadrat – Test verwendet. Für die Untersuchung von abhängigen Gruppen mit ordinalskalierten Daten wurde der Wilcoxon – Vorzeichen – Rang – Test verwendet. Für die Korrelationsanalyse wurde der Pearson – Korrelationskoeffizient verwendet. Eine lineare univariate und multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Beziehungen zwischen den unabhängigen Variablen der Herzfunktion (HZV), der aortalen Hämodynamik (Alx@HR75, PWV, aMAP, Elastizität), der peripheren Durchblutung (TPR, AFC – Blutfluss, KAI) und als abhängige Variable E/e' als Hauptmarker der diastolischen Dysfunktion zu testen. In die Modelle wurden alle individuellen Ausgangs- und Nachbeobachtungsdaten der an der Studie teilnehmenden Patienten einbezogen. Potenzielle Confounder wurden schrittweise in die linearen Regressionsmodelle eingeführt, darunter modifizierbare Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Rauchen), Alter, BMI, CKD, Geschlecht und KHK. Für alle statistischen Auswertungen wurde eine statistische Signifikanz bei $p \leq 0.05$ (zweiseitig) angenommen. Signifikante p – Werte sind entsprechend der Tabelle 5 gekennzeichnet.

Zeichen	Signifikanz
*	$p < 0.05$
**	$p < 0.01$
***	$p < 0.001$

Tabelle 5: **Einteilung der p – Werte**

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 30 Patienten mit symptomatischer pAVK des Becken- oder Oberschenkeltyps in die Studie aufgenommen. 25 Patienten erhielten eine PTA (Angioplastie – Gruppe), bei 5 Patienten erfolgte eine diagnostische Angiographie (Angiographie – Gruppe). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $4 \pm 1,3$ Monate. Das mittlere Alter des Studienkollektivs betrug in der Angioplastie – Gruppe $65,5 \pm 8,1$ Jahre und in der Angiographie – Gruppe $62,9 \pm 9,9$ Jahre ($p=0.519$). Beide untersuchten Gruppen wiesen multiple kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf. Alle Patienten berichteten über eine Belastungsdyspnoe NYHA – Klasse ≥ 2 . Zudem hatten alle Patienten einen HFA – PEFF Score ≥ 5 . In der Interventionsgruppe wurden mehrere Patienten bereits am Herzen operiert oder interveniert. Diese und weitere Daten zu Patientencharakteristika, Komorbiditäten, Begleitmedikation sowie laborchemischen Charakteristika sind in Tabelle 6 dargestellt.

In Abbildung 8 ist der Patientenfluss von den gescreenten Patienten bis zum Einschluss in die verschiedenen Gruppen übersichtlich in einem Flussdiagramm dargestellt.

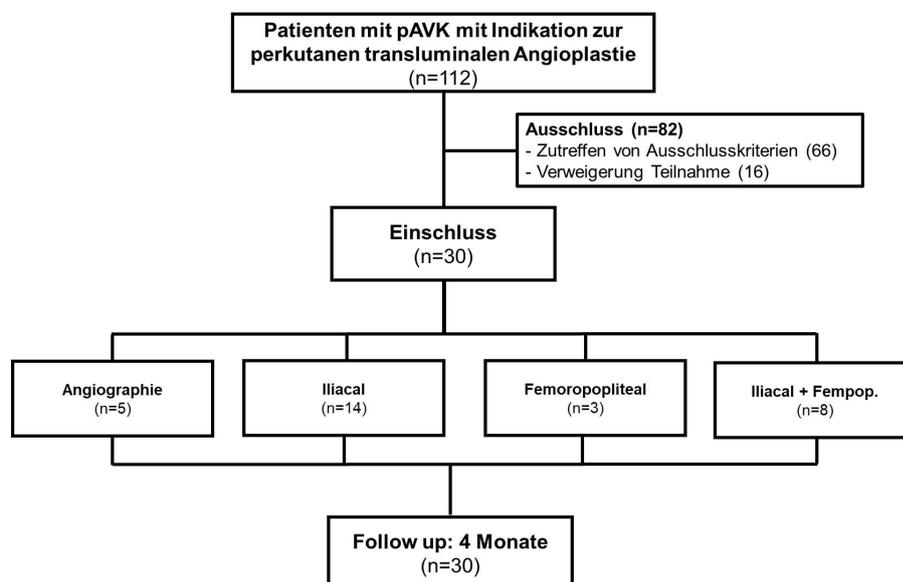


Abb. 8: Flussdiagramm von gescreenten Patienten bis zum Einschluss in die verschiedenen Gruppen

Ergebnisse

	Angioplastie (n = 25)	Angiographie (n=5)	p – Wert
Alter (Jahre)	65,5 ± 8,1	62,9 ± 9,9	0.519
Geschlecht männlich, n (%)	16 (64)	3 (60)	1.000
Größe [cm]	171,7 ± 8,8	177,6 ± 6	0.165
Gewicht [kg]	76 ± 11,5	84,8 ± 7,5	0.114
BMI [kg/m ²]	25,9 ± 4,3	27 ± 3,8	0.597
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²), n (%)	4 (16)	1 (20)	1.000
Rutherford II – III, n (%)	25 (100)	5 (100)	0.999
NYHA I, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.000
NYHA II, n (%)	14 (56)	4 (80)	0.336
NYHA III, n (%)	10 (40)	1 (20)	1.000
NYHA IV, n (%)	1 (4)	0 (0)	1.000
Komorbiditäten			
Früherer Nikotinkonsum, n (%)	8 (32)	1 (20)	1.000
Aktiver Nikotinkonsum, n (%)	10 (40)	3 (60)	0.628
Diabetes Mellitus Typ II, n (%)	7 (28)	3 (60)	0.166
Arterielle Hypertonie, n (%)	24 (96)	5 (100)	1.000
Hyperlipoproteinämie, n (%)	11 (44)	4 (80)	0.330
KHK, n (%)	16 (64)	4 (80)	0.640
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	8 (32)	3 (60)	0.236
Z.n. Schlaganfall, n (%)	1 (4)	0 (0)	1.000
Vergangene			
Operationen/Interventionen			
Z.n. PCI, n (%)	7 (28)	0 (0)	0.304
Z.n. Bypass – Operation, n (%)	4 (16)	0 (0)	1.000
Z.n. PTA, n (%)	9 (36)	0 (0)	0.286
Z.n. Klappenintervention, n (%)	4 (16)	0 (0)	1.000
Medikation			
ASS, n (%)	20 (80)	5 (100)	0.556
Orale Antikoagulation, n (%)	8 (32)	0 (0)	0.287
Beta – Blocker, n (%)	16 (64)	4 (80)	0.640
ACE – I, n (%)	11 (44)	3 (60)	0.642
ARB, n (%)	10 (40)	1 (20)	0.626
Ca – Blocker, n (%)	7 (28)	1 (20)	0.999
Statin, n (%)	24 (96)	5 (100)	0.999
Laborwerte			
eGFR [ml/min]	70,2 ± 25,7	58,6 ± 16,1	0.412
NT-proBNP [pg/ml]	798 ± 1094	573 ± 484	0.657
HbA1c [%]	6 ± 1,2	6,4 ± 0,6	0.444

Tabelle 6: **Patientencharakteristika**; BMI = *Body Mass Index*, ACE – I = ACE – Inhibitor, ARB = Angiotensin Rezeptorantagonist, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KHK = Koronare Herzkrankheit, NYHA = “*New York Heart Association*”, PCI = Perkutane Koronarintervention, PTA = Perkutane transluminale Angioplastie

Ergebnisse

Bei den präprozedural erhobenen funktionellen Parametern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. In Tabelle 7 sind die Werte für den aortalen Einstrom, die aortale Leitung und die aortale Nachlast zusammengefasst.

	Angioplastie (n = 25)	Angiographie (n=5)	p – Wert
Aortaler Einstrom			
LVEF [%]	55 ± 12	53 ± 5	0.734
E/e´ gemittelt	15.95 ± 2	15.7 ± 1.2	0.249
e´ septal [cm/s]	5.9 ± 1.1	5.7 ± 0.3	0.71
e´ lateral [cm/s]	8.6 ± 1.5	8.2 ± 1.1	0.57
TR Geschwindigkeit [cm/s]	3.0 ± 0.2	3.1 ± 0.2	0.81
LAVI [ml/m ²]	36.4 ± 3	37.7 ± 1.8	0.39
LVMI [g/m ²]	143 ± 16	142 ± 15	0.92
SV [ml]	52.84 ± 3.9	52.6 ± 4.2	0.9
HZV [l/min]	3.7 ± 0.6	3.7 ± 0.4	0.96
HF (Schläge/min)	69 ± 9	73 ± 6	0.356
Aortale Leitung			
aSBP [mmHg]	128 ± 19	130 ± 14	0.810
aDBP [mmHg]	75 ± 10	74 ± 9	0.810
aMAP [mmHg]	95 ± 10	92 ± 10	0.648
aPP [mmHg]	53 ± 19	57 ± 10	0.703
AP [mmHg]	19 ± 9	16 ± 3	0.217
Alx [%]	35 ± 8	31 ± 5	0.252
Alx@HR75 [%]	32 ± 8	31 ± 4	0.708
PWV [m/s]	11.1 ± 2.9	11.4 ± 1.5	0.848
Elastizität [ml/mmHg]	1.13 ± 0.42	0.97 ± 0.26	0.419
Aortale Nachlast			
bSBP [mmHg]	136 ± 20	132 ± 13	0.664
bDBP [mmHg]	74 ± 10	68.4 ± 10	0.266
bMAP [mmHg]	87 ± 28	90 ± 10	0.841
bPP [mmHg]	63 ± 21	64 ± 10	0.910
TPR [dynes x s/cm ⁵]	2043 ± 332	2049 ± 399	0.97
AFC – Blutfluss [ml/min]	580 ± 204	610 ± 122	0.75
Gehstrecke [m]	79 ± 44	82 ± 43	0.94
KAI	0.67 ± 0.14	0.7 ± 0.1	0.64

Tabelle 7: **Präprozedurale Daten in der Angioplastie- und Angiographie – Gruppe**; a = aortal, AFC = A. femoralis communis, Alx = Augmentationsindex, Alx@HR75 = frequenzadaptierter Augmentationsindex, AP = Augmentationsdruck, b = brachial, DBP = diastolischer Blutdruck, HF = Herzfrequenz, HZV = Herzzeitvolumen, KAI = Knöchel – Arm Index, LA = linker Vorhof, LAVI = linksatrialer Volumenindex, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, PP = Pulsdruck, PWV = Pulswellengeschwindigkeit, SBP = systolischer Blutdruck, SV = Schlagvolumen, TPR = totaler peripherer Widerstand, TR = Trikuspidale Regurgitation

3.2 Perkutane transluminale Angioplastie und diagnostische Angiographie

Bei allen Patienten der Interventionsgruppe konnte die PTA initial erfolgreich durchgeführt werden. Bei einer Intervention kam es postprozedural nach Schleusenzug zu einem akuten thrombotischen Verschluss im Bereich der Punktionsstelle an der A. femoralis communis. Dieser wurde erfolgreich mittels Rotationsthrömbektomie sowie Thrombusaspiration mit konsekutiver zweifacher Stentimplantation in die A. iliaca communis und externa behandelt. In der Kontrollgruppe traten keine periprozeduralen Komplikationen auf. In der Interventionsgruppe wurde bei 14 Patienten die Becken- und Oberschenkeletage, bei 8 Patienten die Becken- und Oberschenkeletage und bei weiteren 3 Patienten nur die Oberschenkeletage interventionell behandelt. In der Angiographie – Gruppe erhielten 5 Patienten eine diagnostische Angiographie der Becken- und Bein-gefäße. Die periprozeduralen Daten sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Periprozedurale Daten	Angioplastie (n=25)	Angiographie (n=5)	p – Wert
Dauer [min]	71 ± 22	55 ± 13	0.133
Durchleuchtungsdauer [min]	15 ± 10	13 ± 6	0.721
Kontrastmittelmenge [ml]	68 ± 25	64 ± 15	0.943
Komplikationen, n (%)	1 (4)	0	1.000
Intervention			
Iliakale Interventionen, n (%)	14 (56)	-	
Femoropopliteale Interventionen, n (%)	3 (12)	-	
Iliakale- und femoropopliteale Interventionen, n (%)	8 (32)	-	
Einseitige Intervention, n (%)	17 (68)	-	
Beidseitige Intervention, n (%)	8 (32)	-	
Vollständiger Verschluss, n (%)	3 (12)		
Stentimplantation, n (%)	23 (92)		
Einfach, n (%)	7 (28)	-	
Zweifach, n (%)	11 (44)	-	
Dreifach, n (%)	4 (16)	-	
Vierfach, n (%)	1 (4)	-	
DCB – Behandlung			
Einfach, n (%)	3 (12)	-	
Zweifach, n (%)	1 (4)	-	

Tabelle 8: **Periprozedurale Daten in der Angioplastie- und Angiographie – Gruppe;**
DCB = *Drug coated Ballon*, n.s. = nicht signifikant

Abbildung 9 zeigt exemplarisch die diagnostische Darstellung eines vollständigen Verschlusses der rechten A. iliaca communis (A). Über einen transbrachialen Zugang wurde das verschlossene Gefäß rekanalisiert und anschließend eine Stentimplantation durchgeführt (B).

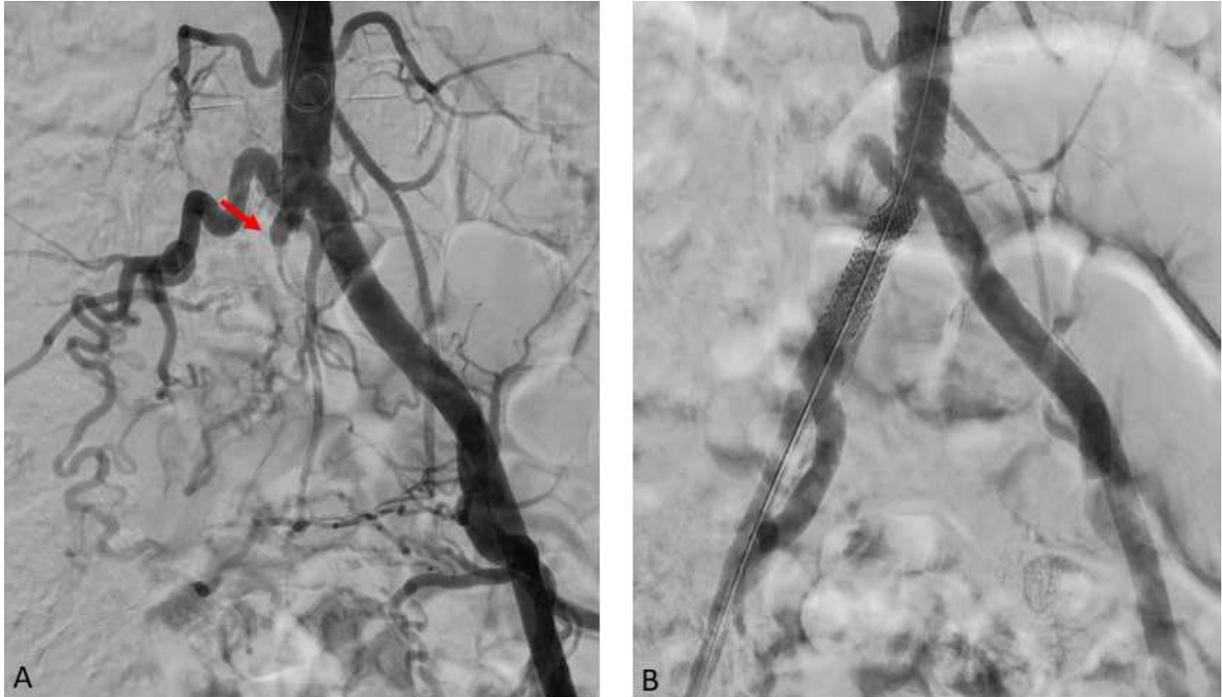


Abb. 9: **DSA der Becken – Bein – Achse einer 53 - jährigen Patientin vor und nach Intervention;** A: Diagnostische Darstellung eines Verschlusses der rechten A. iliaca communis (AIC) (roter Pfeil). B: Ergebnis nach Rekanalisation und einfacher Stentimplantation in die AIC

3.3 Einfluss der PTA auf die aortale Nachlast

Der KAI stieg am Folgetag im intervenierten Bein signifikant mit anhaltendem Effekt im *Follow – Up* an. Der totale periphere Widerstand nahm nach der peripheren Intervention signifikant ab, mit anhaltendem Effekt im *Follow – Up*. Der in der AFC gemessene Blutfluss war postinterventionell höher, mit anhaltendem Effekt im *Follow – Up*. Der bSBP und der sPP waren in der Angioplastie – Gruppe postprozedural niedriger, jedoch ohne Signifikanz. In der Laufbandbelastung zeigte sich in der Angioplastie – Gruppe eine signifikant gesteigerte absolute Gehstrecke (79 ± 44 m vs. 213 ± 135 m vs. 242 ± 136 m). In der Angiographie – Gruppe konnten keine signifikanten Veränderungen der Parameter der aortalen Nachlast dokumentiert werden. In Tabelle 9 sind die Veränderungen der Parameter der aortalen Nachlast in beiden Gruppen zusammengefasst

Ergebnisse

	Angioplastie (n=25)						Angiographie (n=5)					
	Vorher	Nachher	Follow – Up	p – Wert (Vorher vs. Nachher)	p – Wert (Vorher vs. FU)	p – Wert (Nachher vs. FU)	Vorher	Nachher	Follow – Up	p – Wert (Vorher vs. Nachher)	p – Wert (Vorher vs. FU)	p – Wert (Nachher vs. FU)
Aortale Nachlast												
bSBP [mmHg]	136.4 ± 20.5	129.5 ± 16.8	127.6 ± 13.6	0.129	0.053	0.517	132.2 ± 13.3	135 ± 14.9	139.6 ± 13.4	0.087	0.135	0.327
bDBP [mmHg]	73.7 ± 9.5	74.5 ± 7.9	74.3 ± 7.6	0.728	0.759	0.917	68.4 ± 8.5	70.6 ± 10.6	70.6 ± 7.8	0.119	0.517	1.0
bPP [mmHg]	62.7 ± 20.8	55 ± 15	53.3 ± 12.9	0.082	0.032	0.534	63.8 ± 9.6	64.4 ± 8.6	69 ± 8.2	0.704	0.116	0.118
TPR [dynes x s/cm ⁵]	2063 ± 343	1859 ± 395	1832 ± 340	0.019	0.003	0.747	2044 ± 393	2049 ± 399	2097 ± 285	0.857	0.346	0.475
AFC – Blutfluss [ml/min]	580 ± 204	845 ± 207	863 ± 212	<0.001	<0.001	0.164	610 ± 122	595 ± 120	598 ± 109	0.314	0.326	0.886
Gehstrecke [m]	79 ± 44	213 ± 135	242 ± 136	< 0.001	< 0.001	0.021	82 ± 43	76 ± 36	82 ± 41	0.305	1.0	0.305
KAI	0.67 ± 0.14	0.84 ± 0.17	0.88 ± 0.14	< 0.001	< 0.001	0.042	0.7 ± 0.1	0.71 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.778	0.898	0.591

Tabelle 9: **Parameter der aortalen Nachlast vor, nach und im Follow – Up in der Angioplastie- und Angiographie – Gruppe**; AFC = A. femoralis communis, b = brachial, DBP = diastolischer Blutdruck, KAI = Knöchel – Arm Index, PP = Pulsdruck, SBP = systolischer Blutdruck, TPR = Totaler peripherer Widerstand

3.4 Einfluss der PTA auf die aortale Leitung

Der präprozedurale aBP unterschied sich zu Studienbeginn nicht zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 7). Der aSBP sank nach der Angioplastie. Die mittlere Differenz einen Tag nach der PTA betrug -7,8 mmHg und - 8,6 mmHg im *Follow – Up*. Der aDBP wurde durch die Angioplastie nicht beeinflusst. Der aortale Pulsdruck sank signifikant nach der Angioplastie mit anhaltendem Effekt im *Follow – Up*. In der Angiographie – Gruppe gab es keine signifikante Veränderung des aBP. Die aortale Elastizität, gemessen als Verhältnis von Schlagvolumen zu aortalem Pulsdruck, nahm in der Angioplastie – Gruppe unmittelbar nach der Intervention zu, mit anhaltendem Effekt im *Follow – Up* an, während in der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung beobachtet wurde. Die Werte der physikomechanischen Indizes der Aorta unterschieden sich zu Studienbeginn nicht zwischen den Gruppen, wie bereits in Tabelle 7 dargestellt. Die PWV nahm postinterventionell signifikant ab. AP und Alx@HR75 waren am Folgetag und nach vier Monaten in der Angioplastie – Gruppe signifikant niedriger, während in der Angiographie – Gruppe keine signifikanten Veränderungen dokumentiert werden konnten.

Die Veränderungen der Parameter der aortalen Leitung sind in Tabelle 10 übersichtlich dargestellt.

	Angioplastie (n=25)						Angiographie (n=5)					
	Vorher	Nachher	Follow – Up	p – Wert (Vorher vs. Nachher)	p – Wert (Vorher vs. FU)	p – Wert (Nachher vs. FU)	Vorher	Nachher	Follow – Up	p – Wert (Vorher vs. Nachher)	p – Wert (Vorher vs. FU)	p – Wert (Nachher vs. FU)
Aortale Leitung												
aSBP [mmHg]	127.9 ± 19.4	120.1 ± 15.7	119.3 ± 13.7	0.056	0.036	0.792	130.1 ± 14.2	131.1 ± 17.4	132.8 ± 17.4	0.554	0.142	0.091
aDBP [mmHg]	74.7 ± 9.6	74.4 ± 8.7	74.4 ± 7.9	0.897	0.853	0.969	73.6 ± 8.5	75.6 ± 8.5	75.2 ± 8	0.103	0.306	0.688
aPP [mmHg]	53.1 ± 18.8	45.7 ± 14.8	44.9 ± 13.1	0.019	0.012	0.768	56.5 ± 9.9	55.5 ± 12.3	57.6 ± 10.7	0.589	0.575	0.157
AP [mmHg]	19.2 ± 9.4	14.7 ± 7.6	15.6 ± 8.2	0.003	0.042	0.520	16.2 ± 3	16.6 ± 3.1	17.2 ± 3.3	0.178	0.298	0.573
Alx@HR75 [%]	32.5 ± 8.5	28 ± 9.1	27.9 ± 6.2	0.039	0.040	0.967	31 ± 3.7	31.4 ± 3.4	32 ± 3.2	0.374	0.034	0.374
PWV [m/s]	11,7 ± 2.9	9.6 ± 2.2	9.8 ± 2.3	0.002	0.002	0.437	11.4 ± 1.5	11.7 ± 1.3	12.2 ± 1.5	0.503	0.104	0.110
Elastizität [ml/mmHg]	1.13 ± 0.42	1.4 ± 0.48	1.54 ± 0.55	0.003	< 0.001	0.143	0.97 ± 0.26	1.02 ± 0.38	0.95 ± 0.24	0.525	0.392	0.331

Tabelle 10: **Parameter der aortalen Leitung vor, nach und im Follow – Up in der Angioplastie- und Angiographie – Gruppe**; a = aortal, Alx@HR75 = frequenzadaptierter Augmentationsindex, AP = Augmentationsdruck, DBP = diastolischer Blutdruck, FU = Follow – Up, PP = Pulsdruck, PWV = Pulswellengeschwindigkeit, SBP = systolischer Blutdruck

3.5 Einfluss der PTA auf den aortalen Einstrom

Wie bereits in Tabelle 7 dargestellt, gab es keine signifikanten Unterschiede in den Ausgangswerten des aortalen Einstroms zwischen den beiden Gruppen. In beiden untersuchten Gruppen blieben LVEF, SV, HF und HZV sowohl akut einen Tag postprozedural als auch im *Follow – Up* ohne signifikante Veränderung. Tabelle 11 fasst die Messungen des aortalen Einstroms zusammen.

Ergebnisse

	Angioplastie (n=25)						Angiographie (n=5)					
	Vorher	Nachher	Follow – Up	p – Wert (Vorher vs. Nachher)	p – Wert (Vorher vs. FU)	p – Wert (Nachher vs. FU)	Vorher	Nachher	Follow – Up	p – Wert (Vorher vs. Nachher)	p – Wert (Vorher vs. FU)	p – Wert (Nachher vs. FU)
Aortaler Einstrom												
LVEF [%]	55.8 ± 12.4	56.9 ± 9.6	56.6 ± 9.1	0.587	0.704	0.497	53.2 ± 5.3	52.8 ± 6.3	52.8 ± 6.3	0.621	0.621	0.621
SV [ml]	52.8 ± 3.9	54.6 ± 3.8	54.7 ± 4.2	0.13	0.11	0.92	52.6 ± 4.2	52.6 ± 4	52.2 ± 1.6	1.0	0.757	0.794
HF [Schläge/min]	68.9 ± 9.4	72.5 ± 12.6	68.7 ± 8.7	0.088	0.938	0.133	73 ± 5.7	73 ± 5	72.2 ± 5.1	1.0	0.456	0.374
HZV [L/min]	3.7 ± 0.6	4 ± 0.8	3.8 ± 0.6	0.12	0.13	0.8	3.7 ± 0.42	3.7 ± 0.36	3.6 ± 0.18	0.85	0.76	0.54

Tabelle 11: **Aortaler Einstrom vor, nach und im *Follow – Up* in der Angioplastie- und Angiographie – Gruppe**; FU = *Follow – Up*, HF = Herzfrequenz, HZV = Herzzeitvolumen, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SV = Schlagvolumen

3.6 Einfluss der PTA auf die linksventrikuläre diastolische Funktion

Beide Gruppen unterschieden sich zu Studienbeginn nicht in den echokardiographischen Parametern der LVDF (siehe Tabelle 7). Die Kenngrößen der linksventrikulären diastolischen Funktion verbesserten sich nach erfolgreicher Angioplastie signifikant mit anhaltender Wirkung im *Follow – Up*, mit einer Zunahme der lateralen und septalen Gewebe – Geschwindigkeiten (e') und einer Abnahme von $E/e'_{\text{gemittelt}}$, der TR – Geschwindigkeit und des LAVI's ($p < 0.05$). Der LVMI war postprozedural in der Angioplastie – Gruppe zunächst unverändert, nach vier Monaten zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion. In der Angiographie – Gruppe zeigten sich postprozedural sowie im *Follow – Up* keine signifikanten Veränderungen. Eine übersichtliche Darstellung der Veränderungen der linksventrikulären diastolischen Funktion ist in Abbildung 10 dargestellt.

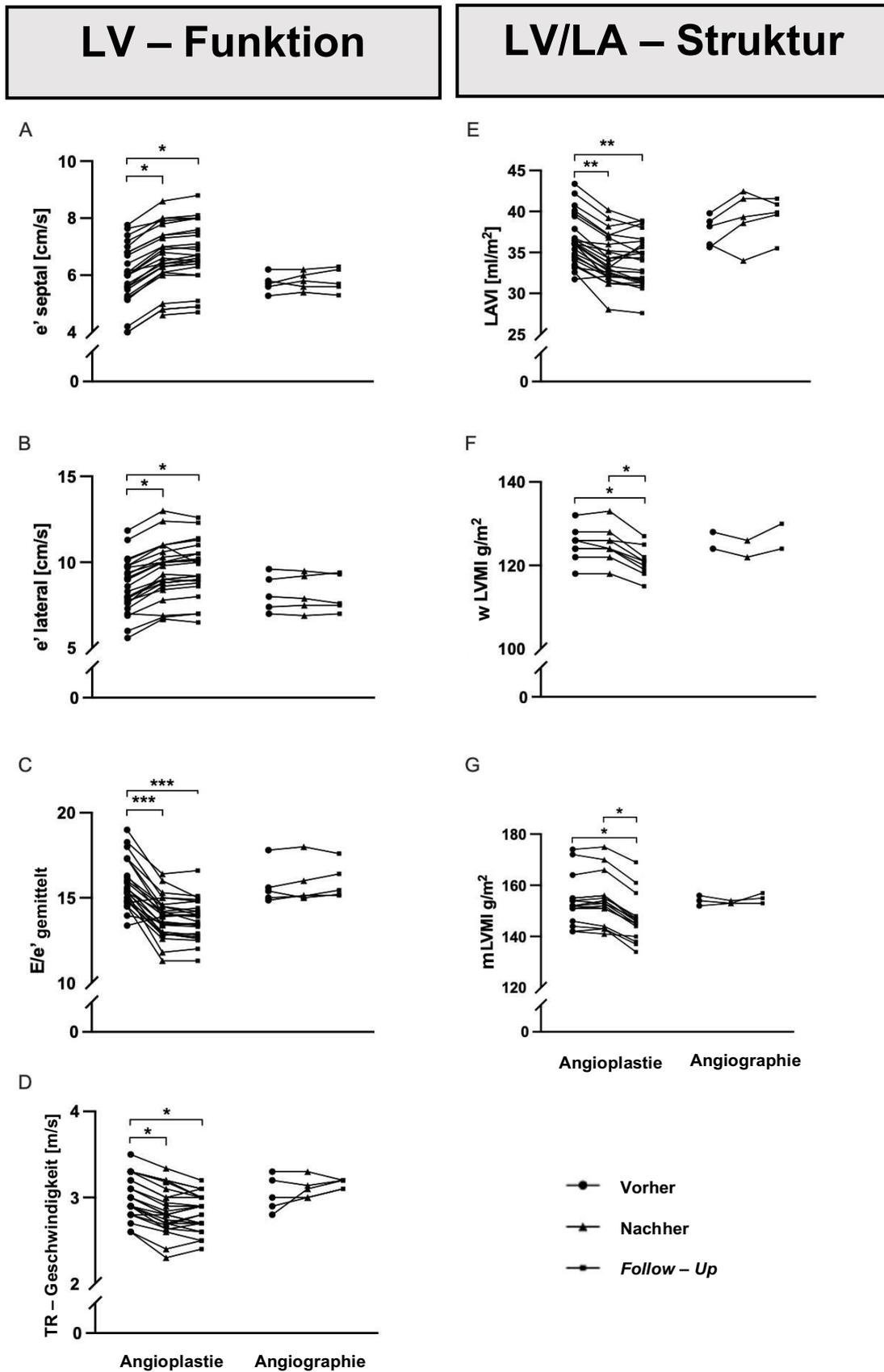


Abb. 10: Parameter der linksventrikulären Funktion und der linksventrikulären/linksatrialen Struktur; LA = linker Vorhof, LAVI = linksatrialer Volumenindex, LV = Linker Ventrikel, LVMI = linksventrikulärer Masseindex, m = männlich, TR = trikuspidale Regurgitation, w = weiblich

3.7 Veränderung der NYHA – Klasse nach PTA

In beiden Gruppen wurde vor und im *Follow – Up* die klinische Symptomatik nach der NYHA – Klassifikation erfasst. In der Angioplastie - Gruppe zeigte sich im Wilcoxon – Vorzeichen – Rang – Test eine signifikante Reduktion im *Follow – Up* ($p=0.033$). In der Kontrollgruppe zeigte sich keine signifikante Veränderung. Abbildung 11 zeigt die Verteilung der NYHA – Klassen in der Angioplastie – Gruppe präprozedural sowie im *Follow – Up*.

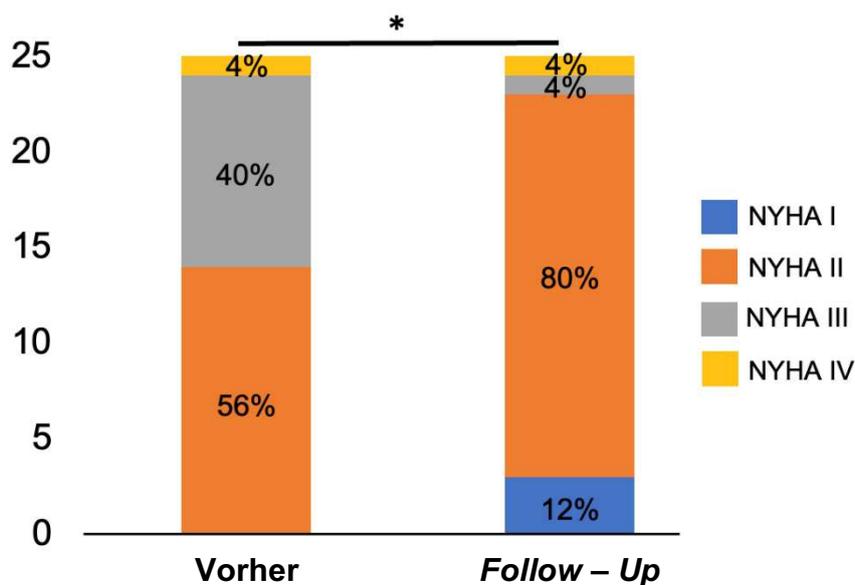


Abb. 11: NYHA – Klasse vor und im *Follow – Up* in der Angioplastie – Gruppe

3.8 Multivariate Regressionsanalyse

Von den hämodynamischen und nicht-hämodynamischen Faktoren trugen die Komponenten der Pulsatilität auf der Ebene der aortalen Leitung (PWV, $Alx@HR75$ und aortale Elastizität) in der multivariaten Analyse unabhängig zu $E/e'_{\text{gemittelt}}$ bei (siehe Tabelle 12). Die Parameter der peripheren Durchblutung (KAI, TPR, AFC – Blutfluss) und die Gehstrecke waren nicht mit $E/e'_{\text{gemittelt}}$ assoziiert.

Um zu bestimmen, ob die Adjustierung für Komorbiditäten den Zusammenhang zwischen aortaler Hämodynamik und $E/e'_{\text{gemittelt}}$ abschwächt, wurde die schrittweise lineare Regression unter Einbeziehung der Komorbiditäten wiederholt. Das Modell blieb weitgehend unverändert, wobei die Parameter der aortalen Leitung (aortale Elastizität, $Alx@HR75$ und PWV) in allen Modellen signifikant waren, auch nach Bonferroni – Korrektur für Mehrfachtests.

Multivariate Analyse	n=90
	$R^2 = 0.48$, constant = 57
Aortaler Einstrom	
HZV	Beta-Coeff. = -0.44; p=0.75
Aortale Leitung	
aMAP	Beta-Coeff. = 0.11; p=0.48
Alx@HR75	Beta-Coeff. = -0.27; p=0.05
PWV	Beta-Coeff. = -0.06; p=0.013
Aortale Elastizität	Beta-Coeff. = -0.7; p=0.0019
Aortale Nachlast	
TPR	Beta-Coeff. = -0.002; p=0.41
AFC – Blutfluss	Beta-Coeff. = -0.006; p=0.12
KAI	Beta-Coeff. = 5.9; p=0.07

Tabelle 12: **Multivariate Regressionsanalyse**; AFC = A. femoralis communis, Alx@HR75 = frequenzadaptierter Augmentationsindex, aMAP = mittlerer aortaler Blutdruck, HZV = Herzzeitvolumen, KAI = Knöchel – Arm Index, PWV = Pulswellengeschwindigkeit, TPR = totaler peripherer Widerstand

4 Diskussion

In der durchgeführten Studie sollte der Einfluss der interventionellen Therapie mittels PTA und ggf. konsekutiver Stentimplantation der Becken- und Oberschenkelarterien bei Patienten mit symptomatischer pAVK und HFpEF auf die linksventrikuläre diastolische Funktion untersucht werden. Hierzu wurden 30 Patienten in die prospektiv durchgeführte Studie eingeschlossen. 25 Patienten erhielten eine periphere Intervention (Angioplastie – Gruppe), 5 Patienten erhielten eine diagnostische Angiographie (Angiographie – Gruppe). Die LVDF, sowie die Parameter des aortalen Einstroms, der aortalen Leitung und der aortalen Nachlast wurden vor, am Folgetag sowie im *Follow – Up* nach durchschnittlich vier Monaten erhoben.

Zentrale Ergebnisse dieser Studie sind:

1. Die interventionelle Therapie einer iliofemorale Stenose führt zu einer Reduktion des totalen peripheren Widerstandes. Dies führt zu einer „Normalisierung“ der aortalen Leitungseigenschaften (Abnahme von A1x und PWV, Zunahme der Elastizität), was mit einer akuten und dauerhaften Verbesserung der LVDF verbunden ist.
2. Die typische Symptomatik der Herzinsuffizienz, gemessen anhand der NYHA-Klassifikation, verbesserte sich im *Follow – Up* nach interventioneller Therapie.

4.1 PAVK und Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion

Diese Studie wurde an einer Kohorte von Patienten mit schwerer iliofemorale Stenose und gleichzeitig bestehender HFpEF durchgeführt. PAVK und HFpEF unterliegen ähnlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und fortgeschrittenem Alter. Die tatsächliche Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Patienten mit pAVK könnte unterschätzt werden und umgekehrt, da die Symptome je nach Schweregrad der Erkrankung durch gleichzeitig bestehende Claudicatio- oder Dyspnoe-Beschwerden maskiert werden können. In dieser Studie traten bei allen Patienten Claudicatio- und Dyspnoe-Beschwerden auf. Die Lebensqualität der meisten Patienten war jedoch hauptsächlich durch die eingeschränkte Gehstrecke beeinträchtigt, was die Beurteilung der NYHA – Klasse erschwerte. Etwa 35% der Patienten mit HFpEF zeigen nur unter Belastung eine Belastungsdyspnoe, die möglicherweise bei Patienten mit HFpEF und Claudicatio

maskiert ist. (111). Insgesamt handelt es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um schwer kranke, multimorbide Patienten, die aufgrund des Vorliegens zahlreicher kardiovaskulärer Risikofaktoren bereits Endorganschäden an Herz und Nieren entwickelt haben. Betrachtet man die Patientenkollektive vergleichbarer Studien, so scheint die hohe Komorbiditätsbelastung typisch für pAVK-Patienten mit Becken- und Oberschenkelprozessen zu sein (112–114). Hinsichtlich der demographischen und klinischen Charakteristika sowie der Parameter des aortalen Einstroms, der aortalen Leitfähigkeit, der aortalen Nachlast und der LVDF zeigten sich zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen der Angioplastie- und der Angiographie – Gruppe. Auch unter Berücksichtigung der kleinen Stichprobe in der Angiographie – Gruppe, können gravierende Unterschiede zwischen den Gruppen ausgeschlossen werden.

4.2 Senkung der aortalen Nachlast nach peripherer Intervention

Als Ausdruck der Symptombelastung wiesen alle Patienten zu Studienbeginn eine symptomatische flusslimitierende iliofemorale Stenose mit reduziertem KAI und reduzierter schmerzfreier Gehstrecke auf.

Die interventionelle Behandlung der Stenosen führte zu einem signifikanten Anstieg des AFC – Blutflusses im behandelten Bein, begleitet von einem Anstieg des arteriellen Perfusionsdrucks, gemessen am Anstieg des KAI's, und einer Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke. Diese regionale hämodynamische Verbesserung führte zu einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes, die vier Monate nach der Angioplastie anhielt. In dieser Studie ging dies mit einem systemischen blutdrucksenkenden Effekt einher, der sich auf den systolischen aortalen und brachialen Blutdruck auswirkte, während der diastolische Blutdruck nach der interventionellen Therapie unverändert blieb.

4.3 Verbesserung der aortalen Leitung durch Abnahme des totalen peripheren Widerstands

Wie bereits erwähnt, wurde eine Hochrisikopopulation mit einer Kumulation von kardiovaskulären Risikofaktoren und einer schweren symptomatischen pAVK in die Studie eingeschlossen. Diese waren durch einen stark beeinträchtigten aortalen Abstrom und eine reduzierte schmerzfreie Gehstrecke gekennzeichnet. Wie bereits in früheren Studien gezeigt werden konnte (102,115), kam es in der untersuchten

Population zu einer akuten Reduktion des Augmentationsindex am Tag nach der interventionellen Therapie. Dieser akute Effekt hielt auch im *Follow – Up* nach ca. vier Monaten an, was sich mit früheren Studien von Jacomella et al. und Eguchi et al. deckt (114,116).

Da bereits von Busch et al. (102) und nun auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, dass die Reduktion des Alx bereits akut eintritt, ist davon auszugehen, dass akute hämodynamische Effekte infolge der Intervention eine tragende Rolle spielen. Unsere Ergebnisse unterstützen somit die Hypothese, dass die peripheren arteriellen Läsionen als wichtige Pulswellenreflektoren im arteriellen Gefäßsystem fungieren und die retrograden Pulswellen bereits während der Systole die proximale Aorta erreichen und dort durch Augmentation den aortalen systolischen Blutdruck erhöhen.

An stenotischen Läsionen kommt es zu einem Impedanzsprung, so dass dort Pulswellenreflexionen verstärkt auftreten. Als Folge der interventionellen Behandlung dieser stenotischen Läsionen kommt es zu einer lokalen Impedanzänderung, so dass sich der Reflexionspunkt der Pulswellen weiter nach distal verschiebt. Somit kann die Änderung des Alx durch die interventionelle Therapie auf die lokale Impedanzänderung der stenotischen Läsion zurückgeführt werden. Der Beitrag der reflektierten Pulswellen zum aortalen systolischen Blutdruck nimmt ab, was zu einer Reduktion des Augmentationsdrucks und damit zu einer Reduktion des aortalen systolischen Blutdrucks führt (102). Darüber hinaus wurde bei erfolgreich behandelten Patienten eine akute und anhaltende Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit beobachtet. Die PWV korreliert stark mit dem Blutdruck und insbesondere mit dem Pulsdruck (117,118). Wir gehen daher davon aus, dass durch eine blutdruckabhängige Reduktion der PWV die reflektierten Pulswellen später in der proximalen Aorta ankommen, was zu einer zusätzlichen Reduktion des Alx führt.

4.4 Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion in der Angioplastie – Gruppe

Unsere Studie zeigt, dass die periphere interventionelle Therapie die aortale Nachlast akut verbessert und die aortalen Leitungseigenschaften normalisiert. Diese Veränderungen werden von einer Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion begleitet. Wir fanden eine akute Verbesserung des linksventrikulären Füllungsdrucks, die sich in einer Reduktion der frühen transmitralen

Einstromgeschwindigkeit im Verhältnis zur frühen diastolischen linksventrikulären Relaxation (E/e') zeigte, einem wichtigen funktionellen Kriterium der linksventrikulären diastolischen Funktion. Dieser Effekt war bereits einen Tag nach der Intervention signifikant und zeigte eine anhaltende Wirkung im *Follow – Up*. Dieser funktionelle Effekt ging mit einer Abnahme des linksatrialen Volumenindex als morphologisches Korrelat der LVDF einher. Im Gegensatz zu den Dopplerparametern ist der linksatriale Volumenindex weniger von der akuten Volumenbelastung abhängig und erlaubt daher eine differenziertere Betrachtung der LVDF. Darüber hinaus beobachteten wir nach vier Monaten eine Regression des linksventrikulären Masseindex, was auf ein günstiges linksventrikuläres Remodeling hindeutet. Am Ende der Studie war die Anzahl der Patienten mit NYHA – Klasse III oder höher signifikant zurückgegangen. Multivariate Analysen mit verschiedenen Modellen zeigten konsistent, dass die physikomechanischen Eigenschaften der Aortenleitung (Aix, PWV und aortale Elastizität) als Einflussfaktoren zum mittleren E/e' beitragen, während die nicht-pulsierenden Elemente der Aortenleitung (aMAP, aDBP) und die aortale Nachlast (TPR, AFC - Blutfluss, KAI) keinen unabhängigen Einfluss auf E/e' haben. Ähnlich wie in der Studie von Borlaug et al. (119) zeigt die vorliegende Studie, dass die Marker der aortalen Leitung, nicht aber die Marker der aortalen Nachlast mit E/e' assoziiert sind. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion ein zentrales pathophysiologisches Merkmal der HFpEF ist und häufig lange vor der klinischen Manifestation einer Herzinsuffizienz besteht, deuten die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass eine periphere Intervention bei Patienten mit pAVK die HFpEF lindert. Pathophysiologisch kann dies dadurch erklärt werden, dass die periphere Intervention die aortale Nachlast verbessert und den peripheren Gesamtwiderstand senkt, was zu einer Verbesserung der aortalen Hämodynamik führt, die wiederum zu einer Verbesserung der LVDF führt.

Bisher wurden nur wenige Studien zum Einfluss der interventionellen Therapie bei pAVK – Patienten auf die diastolische Herzfunktion durchgeführt. Kim et al. (2016, 2018) untersuchten in zwei retrospektiven Studien die LVDF nach Intervention der Becken- und Oberschenkelarterien (112,113). Zentrales Ergebnis beider Studien ist eine signifikante Reduktion von E/e' gemittelt nach interventioneller Therapie, wobei keine Kontrollgruppe untersucht wurde und unklar bleibt, ob es sich um einen akuten oder chronischen Effekt handelt oder ob ein Trainingseffekt besteht.

Bisher wurde nur eine Studie publiziert, die sowohl die aortale Hämodynamik als auch die systolische und diastolische Herzfunktion vor und nach peripherer Intervention bei

pAVK – Patienten untersuchte (n=56) (114). Ziel der Studie war es, den Einfluss der Intervention auf Endorganschäden mit Schwerpunkt auf die Herz- und Nierenfunktion zu untersuchen.

Die Studie von Eguchi et al. (2014) befasst sich nicht explizit mit der LVDF. Es wurden jedoch Parameter der linksventrikulären diastolischen Funktion bestimmt. In einer Nachbeobachtungszeit von drei bis vier Monaten konnte keine Veränderung von E/e' , jedoch eine signifikante Reduktion der Septumdicke, der Hinterwanddicke und des linksventrikulären Masseindex festgestellt werden, der linksatriale Volumenindex wurde nicht untersucht.

Es ist schwierig, diese Studie mit unserer oder der von Kim et al. zu vergleichen. Dies liegt an der unterschiedlichen Fragestellung, der unterschiedlichen Methodik, dem Einschluss von Eingriffen an den Unterschenkelarterien und einem weniger vergleichbaren Patientenkollektiv. Unter anderem war eine chronische Niereninsuffizienz bei Eguchi et al. deutlich häufiger (46,4%), zudem waren 33,9% der Studienteilnehmer dialysepflichtig.

4.5 Limitationen

Die Studie weist mehrere Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Der wichtigste limitierende Faktor ist die geringe Stichprobengröße. Es ist wissenschaftlich gut belegt, dass Patienten mit pAVK häufig komorbid schwer kardial erkrankt sind, dies trifft auch auf unser Patientenkollektiv zu. Viele Patienten, die aufgrund einer geplanten peripheren Intervention oder Angiographie für den Studieneinschluss vorgesehen waren, waren häufig so schwer erkrankt, dass sie die weiteren Einschlusskriterien nicht erfüllten. Die Rekrutierung von Probanden gestaltete sich daher schwierig.

Bei der Bewertung der Ergebnisse sind auch mögliche methodische Schwächen zu berücksichtigen. Eine mögliche Messungenauigkeit liegt in der Durchführung der echokardiographischen Untersuchung. Diese wurde von verschiedenen Untersuchern ohne genaue Kenntnis der Prozedur (Angiopastie oder Angiographie) durchgeführt. Obwohl es ein einheitliches Protokoll für die Durchführung gibt, ist von einer geringen Variabilität auszugehen.

Alle weiteren Untersuchungen wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt, so dass von einer hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden kann.

Zusätzlich wurden die Pulswellenmessungen mehrfach wiederholt und die Ergebnisse gemittelt, um mögliche Messungenauigkeiten zu minimieren.

Ein weiterer möglicher Störfaktor sind Änderungen in der Medikation der Patienten. Um dies so weit wie möglich zu vermeiden, wurde darauf geachtet, dass sich die Medikation während der Nachbeobachtungszeit nicht änderte, und die Patienten wurden gebeten, zu allen Untersuchungszeitpunkten die gleichen Medikamente einzunehmen.

Im Allgemeinen stellte der Messzeitpunkt nur eine Momentaufnahme dar, da insbesondere der Blutdruck vielen Einflussfaktoren unterliegt, muss dies bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

Aufgrund der Corona – Pandemie und der damit verbundenen zwischenzeitlichen Absage aller ambulanten Termine, verzögerten sich mehrere *Follow – Up* Termine, sodass die mittlere Nachbeobachtungszeit, nicht wie ursprünglich vorgesehen, bei drei Monaten, sondern im Durchschnitt bei ca. vier Monaten lag. Ein weiterer Grund hierfür und für die hohe Streuung, ist, dass viele Patienten nicht zu den vereinbarten *Follow – Up* Untersuchungen erschienen sind, diese Termine wurden erst nach erneuter Rücksprache mit den Patienten zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich sowohl die diastolische Herzfunktion als auch die aortale Hämodynamik nach peripherer Intervention akut verbessern, mit einem anhaltenden Effekt nach vier Monaten.

In zukünftigen Studien sollte eine größere Stichprobe in die Auswertung einbezogen werden. Dies würde die Aussagekraft erhöhen, zudem wären Subgruppenanalysen und Aussagen zum Einfluss der Lokalisation der Intervention möglich. Auch ein längerer Nachbeobachtungszeitraum mit mehreren Messzeitpunkten würde interessante Daten liefern. Sollte die periphere Intervention einen nachhaltigen positiven Effekt auf die diastolische Herzfunktion und die aortale Hämodynamik haben, sollte auch die Mortalität im Verlauf untersucht werden. Auch die Auswirkungen der veränderten Hämodynamik auf andere Organe, z.B. auf die Nierenfunktion, könnten Gegenstand zukünftiger Studien sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Rümenapf G. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Vascular Disease. *Dtsch Ärztebl Int.* Oktober 2016;113(43):729–36.
2. Rammos C, Steinmetz M, Lortz J, Mahabadi AA, Petrikhovich O, Kirsch K, u. a. Peripheral artery disease in Germany (2009–2018): Prevalence, frequency of specialized ambulatory care and use of guideline-recommended therapy – A population-based study. *Lancet Reg Health - Eur.* 1. Juni 2021;5:100113.
3. Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K, u. a. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J.* 7. September 2013;34(34):2706–14.
4. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk.* Dezember 1994;1(4):333–9.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, u. a. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 11. Januar 2006;295(2):180–9.
6. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, u. a. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 21. März 2006;113(11):e463-654.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1. Januar 2007;33(1):S1–75.
8. Criqui Michael H., Aboyans Victor. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 24. April 2015;116(9):1509–26.
9. Cho SW, Kim BG, Kim DH, Kim BO, Byun YS, Rhee KJ, u. a. Prediction of coronary artery disease in patients with lower extremity peripheral artery disease. *Int Heart J.* 2015;56(2):209–12.
10. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women \geq 62 years of age. *Am J Cardiol.* 1. Juli 1994;74(1):64–5.
11. Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, Sinha N, Babu S. Prevalence of coronary artery disease, lower extremity peripheral arterial disease, and cerebrovascular disease in 110

- men with an abdominal aortic aneurysm. *Am J Cardiol.* 15. November 2004;94(10):1358–9.
12. Dieter RS, Tomasson J, Gudjonsson T, Brown RL, Vitcenda M, Einerson J, u. a. Lower extremity peripheral arterial disease in hospitalized patients with coronary artery disease. *Vasc Med Lond Engl.* November 2003;8(4):233–6.
 13. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA.* 28. Juli 1993;270(4):487–9.
 14. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, u. a. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 6. Februar 1992;326(6):381–6.
 15. Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet Lond Engl.* 6. November 1993;342(8880):1138–41.
 16. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, u. a. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 26. Oktober 2010;56(18):1506–12.
 17. Kröger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, u. a. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(4):279–85.
 18. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, u. a. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 26. August 2008;118(9):961–7.
 19. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, u. a. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* Januar 2004;172(1):95–105.
 20. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Februar 1998;18(2):185–92.
 21. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation.* März 1985;71(3):510–5.
 22. Dr. H. Lawall, Prof. Dr. P. Huppert, Prof. Dr. G. Rümenapf. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 2015.
 23. Riede UN, Werner M, Freudenberg N. Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009 [zitiert 5. Dezember 2019]. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <https://www.springer.com/de/book/9783540792147>
 25. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, u. a. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering

- atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 1. März 2018;39(9):763–816.
26. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, u. a. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1. November 2011;32(22):2851–906.
27. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, u. a. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* Juli 2012;33(13):1635–701.
28. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, u. a. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* Februar 2012;141(2 Suppl):e669S-e690S.
29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, u. a. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 21. September 2021;42(36):3599–726.
30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, u. a. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14. Juli 2016;37(27):2129–200.
31. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive Hypertrophic Cardiomyopathy of the Elderly. *N Engl J Med.* 31. Januar 1985;312(5):277–83.
32. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 10. November 2016;375(19):1868–77.
33. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart Br Card Soc.* Mai 2005;91(5):681–95.
34. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, u. a. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J.* Februar 2003;24(4):320–8.

35. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 11. Oktober 2005;112(15):2254–62.
36. Dahl JS, Christensen NL, Videbæk L, Poulsen MK, Carter-Storch R, Hey TM, u. a. Left ventricular diastolic function is associated with symptom status in severe aortic valve stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. Januar 2014;7(1):142–8.
37. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, Brodin LA, Lind B, Barany P, u. a. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Januar 2006;21(1):125–32.
38. Yamasaki S, Izawa A, Shiba Y, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, u. a. Presence of diastolic dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Angiology*. Oktober 2013;64(7):540–3.
39. Yanaka K, Akahori H, Imanaka T, Miki K, Yoshihara N, Tanaka T, u. a. The impact of peripheral artery disease on left ventricular diastolic function. *J Cardiol*. 18. Februar 2019;
40. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 8. Januar 2003;289(2):194–202.
41. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc*. September 2007;93(9):1137–46.
42. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, u. a. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. August 2002;4(4):531–9.
43. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, u. a. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. September 2004;25(18):1614–9.
44. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. März 2016;18(3):242–52.
45. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. Juli 2014;16(7):772–7.
46. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, u. a. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I-PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREServed Systolic Function: an epidemiological regional study). *Am J Cardiol*. 1. November 2011;108(9):1289–96.
47. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail*. Mai 2011;13(5):467–71.

48. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 20. Juli 2006;355(3):251–9.
49. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. Juli 2012;33(14):1750–7.
50. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM Mon J Assoc Physicians*. Mai 1997;90(5):335–9.
51. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, u. a. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*. Mai 2011;13(5):518–27.
52. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev*. Juni 2006;11(2):95–107.
53. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, u. a. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess Winch Engl*. Juli 2009;13(32):1–207, iii.
54. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, u. a. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 20. Dezember 2011;124(25):2865–73.
55. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Zuithoff NPA, Liem AH, u. a. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail*. Februar 2015;17(2):187–95.
56. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. Juli 2014;16(7):772–7.
57. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, u. a. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 21. Oktober 2019;40(40):3297–317.
58. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, u. a. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1. Dezember 2016;17(12):1321–60.
59. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, u. a. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 7. August 2007;116(6):637–47.

60. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, u. a. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 14. Oktober 2021;385(16):1451–61.
61. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, u. a. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 22. September 2022;387(12):1089–98.
62. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines | *Circulation* [Internet]. [zitiert 14. August 2022]. Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
63. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, u. a. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. November 2006;27(21):2588–605.
64. Payne Rupert A., Wilkinson Ian B., Webb David J. Arterial Stiffness and Hypertension. *Hypertension*. 1. Januar 2010;55(1):9–14.
65. Welsch U. *Lehrbuch Histologie*. 2. Aufl. Elsevier GmbH; 2006.
66. Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Juli 2007;293(1):H1-7.
67. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 3. September 2019;74(9):1237–63.
68. Cecelja Marina, Chowienczyk Philip. Dissociation of Aortic Pulse Wave Velocity With Risk Factors for Cardiovascular Disease Other Than Hypertension. *Hypertension*. 1. Dezember 2009;54(6):1328–36.
69. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, u. a. Arterial Wave Reflections and Incident Cardiovascular Events and Heart Failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 20. November 2012;60(21):2170–7.
70. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, u. a. Aortic PWV in Chronic Kidney Disease: A CRIC Ancillary Study. *Am J Hypertens*. 1. März 2010;23(3):282–9.
71. Jefferson Angela L., Cambroner Francis E., Liu Dandan, Moore Elizabeth E., Neal Jacquelyn E., Terry James G., u. a. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. *Circulation*. 30. Oktober 2018;138(18):1951–62.
72. Osman M, Nath M, Breslin E, Khalil A, Webb D, Robinson T, u. a. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. Mai 2018;36(5):1005–14.

73. Villela-Nogueira CA, Leite NC, Cardoso CRL, Salles GF. NAFLD and Increased Aortic Stiffness: Parallel or Common Physiopathological Mechanisms? *Int J Mol Sci.* April 2016;17(4):460.
74. Dockery F, Bulpitt CJ, Donaldson M, Fernandez S, Rajkumar C. The Relationship between Androgens and Arterial Stiffness in Older Men. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(11):1627–32.
75. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, u. a. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. Mai 2001;37(5):1236–41.
76. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. Mai 1999;33(5):1111–7.
77. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Dezember 2001;21(12):2046–50.
78. Townsend Raymond R., Wilkinson Ian B., Schiffrin Ernesto L., Avolio Alberto P., Chirinos Julio A., Cockcroft John R., u. a. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. *Hypertension.* 1. September 2015;66(3):698–722.
79. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, u. a. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* November 2006;27(21):2588–605.
80. Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, u. a. [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. März 2010;135 Suppl 1:S4-14.
81. McEniery CM, Yasmin null, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, u. a. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 1. November 2005;46(9):1753–60.
82. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, u. a. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke.* Februar 2001;32(2):454–60.
83. Catalano M, Scandale G, Carzaniga G, Cinquini M, Minola M, Dimitrov G, u. a. Increased aortic stiffness and related factors in patients with peripheral arterial disease. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* Oktober 2013;15(10):712–6.
84. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. London: Hodder Arnold; 2011.
85. Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, u. a. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* März 2010;135(S 1):S4–14.

86. Hoffman Julien I. E., Buckberg Gerald D. The Myocardial Oxygen Supply:Demand Index Revisited. *J Am Heart Assoc.* 3(1):e000285.
87. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens.* Januar 2005;18(1 Pt 2):3S-10S.
88. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation.* Dezember 1989;80(6):1652–9.
89. Phan Timothy S., Li John K-J., Segers Patrick, Chirinos Julio A. Misinterpretation of the Determinants of Elevated Forward Wave Amplitude Inflates the Role of the Proximal Aorta. *J Am Heart Assoc.* 5(2):e003069.
90. Wallace SML, Yasmin null, McEniery CM, Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Cockcroft JR, u. a. Isolated Systolic Hypertension Is Characterized by Increased Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction. *Hypertension.* 1. Juli 2007;50(1):228–33.
91. Safar ME, Priollet P, Luizy F, Mourad JJ, Cacoub P, Levesque H, u. a. Peripheral arterial disease and isolated systolic hypertension: The ATTEST Study. *J Hum Hypertens.* März 2009;23(3):182–7.
92. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, u. a. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertens Dallas Tex 1979.* Juli 2007;50(1):197–203.
93. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens.* Februar 2010;28(2):384–8.
94. Nürnberger J, Mitchell A, Wenzel RR, Philipp T, Schäfer RF. [Pulse wave reflection. Determination, extent of influence, analysis and use options]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 16. Januar 2004;129(3):97–102.
95. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, u. a. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* Februar 2014;23(1):3–16.
96. Williams B, Lacy PS, CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol.* 18. August 2009;54(8):705–13.
97. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens.* Januar 2005;18(1 Pt 2):3S-10S.
98. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 15. Mai 2000;525 Pt 1:263–70.
99. Catalano M, Scandale G, Carzaniga G, Cinquini M, Minola M, Antoniazzi V, u. a. Aortic Augmentation Index in Patients With Peripheral Arterial Disease. *J Clin Hypertens.* 2014;16(11):782–7.

100. Mosimann K, Jacomella V, Thalhammer C, Meier TO, Kohler M, Amann-Vesti B, u. a. Severity of Peripheral Arterial Disease is Associated With Aortic Pressure Augmentation and Subendocardial Viability Ratio. *J Clin Hypertens*. 2012;14(12):855–60.
101. Khaleghi M, Kullo IJ. Aortic augmentation index is associated with the ankle-brachial index: a community-based study. *Atherosclerosis*. Dezember 2007;195(2):248–53.
102. Busch L, Heinen Y, Stern M, Wolff G, Özaslan G, Tzetou K, u. a. Angioplasty of Flow-Limiting Stenosis Reduces Aortic and Brachial Blood Pressure in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 20. Juli 2021;10(14):e019724.
103. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *JAMA Intern Med*. 1. Januar 1916;17(9):863–71.
104. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, u. a. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 15. Februar 1986;57(6):450–8.
105. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation*. Juni 1981;63(6):1391–8.
106. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, u. a. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens*. August 2009;27(8):1624–30.
107. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit*. Juni 2004;9(3):115–21.
108. Chen Chen-Huan, Nevo Erez, Fetis Barry, Pak Peter H., Yin Frank C.P., Maughan W. Lowell, u. a. Estimation of Central Aortic Pressure Waveform by Mathematical Transformation of Radial Tonometry Pressure. *Circulation*. 1. April 1997;95(7):1827–36.
109. Pauca Alfredo L., O'Rourke Michael F., Kon Neal D. Prospective Evaluation of a Method for Estimating Ascending Aortic Pressure From the Radial Artery Pressure Waveform. *Hypertension*. 1. Oktober 2001;38(4):932–7.
110. Chemla D, Hébert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, u. a. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. Februar 1998;274(2):H500–5.
111. Omote K, Verbrugge FH, Sorimachi H, Omar M, Popovic D, Obokata M, u. a. Central haemodynamic abnormalities and outcome in patients with unexplained dyspnoea. *Eur J Heart Fail*. Februar 2023;25(2):185–96.
112. Kim W, Kang TS. Effect of successful revascularization on left ventricular diastolic dysfunction in patients with aortoiliac occlusive disease. *Medicine (Baltimore)*. September 2018;97(38):e12339.
113. Kim W, Quesada R, Schernthaner MB, Herrera RE, Zevallos JC, Becerra VN, u. a. Effects of Percutaneous Transluminal Angioplasty on Diastolic Function in Patients With

- Chronic Occlusion of Lower-Extremity Artery. *J Invasive Cardiol.* Dezember 2016;28(12):498–504.
114. Eguchi K, Murakami A, Horaguchi T, Kato M, Miyashita H, Kario K. Percutaneous transluminal angioplasty for peripheral artery disease confers cardiorenal protection. *J Hum Hypertens.* Januar 2014;28(1):51–5.
115. Watanabe K, Takahashi H, Watanabe T, Otaki Y, Kato S, Tamura H, u. a. Endovascular Revascularization Improves the Central Hemodynamics and Augmentation Index in Patients with Peripheral Artery Disease. *Intern Med Tokyo Jpn.* 11. September 2019;
116. Jacomella V, Shenoy A, Mosimann K, Kohler MK, Amann-Vesti B, Husmann M. The impact of endovascular lower-limb revascularisation on the aortic augmentation index in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* Mai 2013;45(5):497–501.
117. Mitchell GF, Wang N, Palmisano JN, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, u. a. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 5. Oktober 2010;122(14):1379–86.
118. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, u. a. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. Juni 2004;43(6):1239–45.
119. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, Kessler K, Chang HJ, Abraham TP, u. a. Impact of Arterial Load and Loading Sequence on Left Ventricular Tissue Velocities in Humans. *J Am Coll Cardiol.* 16. Oktober 2007;50(16):1570–7.

6 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Malte Kelm für die Möglichkeit, meine Promotion an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchzuführen.

Ein herzliches Dankeschön geht an Dr. med. Lucas Busch, der immer ein offenes Ohr für mich hatte, meine Ideen aufnahm und mein Interesse an der Gefäßmedizin weckte und förderte. Weiterhin möchte ich mich bei PD Dr. med. Roberto Sansone bedanken, der mich in die Arbeitsgruppe integriert und bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt hat. Außerdem danke ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe.

Ein ganz besonderer Dank geht an Dich, Lisa. Für Deine bedingungslose Unterstützung und Deinen Rückhalt.

Mein größter Dank gilt meiner Familie. Ohne euch wäre diese Arbeit und dieses Studium nicht möglich gewesen. Auf Eure Unterstützung war und ist Verlass! Euch widme ich diese Arbeit.