

Diplomarbeit

Prädiktoren für das Auftreten einer kritischen Extremitätenischämie bei PatientInnen mit bekannter pAVK

eingereicht von

Paul Elmar Stockmair

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ. Profⁱⁿ. Drⁱⁿ. med. univ. Marianne Brodmann
Drⁱⁿ. med. univ. Klara Belaj

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 19.08.2014

Paul Stockmair eh

Inhalt

Inhalt.....	3
Abkürzungsverzeichnis:	5
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	7
Zusammenfassung	8
Abstract in English	10
1 Atherosklerose	12
1.1 Begriff, Epidemiologie	12
1.2 Pathogenese	12
1.3 Morphologie	13
1.4 Manifestation der Atherosklerose und Folgen.....	14
2 Risikofaktoren.....	15
2.1 Arterielle Hypertonie	15
2.2 Hyperlipidämie	16
2.2.1 Cholesterin:.....	16
2.2.2 Cholesterin und Atheroskleroserisiko	17
2.2.3 Cholesterin und pAVK.....	17
2.3 Nikotinabusus	18
2.4 Diabetes mellitus	18
2.5 Lebensalter.....	19
2.6 Männliches Geschlecht.....	19
2.6.1 Östrogen	20
3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	21
Diplomarbeit	3

<Inhalt

3.1	Definition:.....	21
3.2	Epidemiologie.....	21
3.3	Klinik.....	22
3.4	Lokalisation der pAVK.....	22
3.5	Stadieneinteilung der pAVK.....	23
3.6	Diagnostik.....	24
3.6.1	Arterielle Dopplerdruckmessung, Ankle Brachial Index (ABI).....	24
3.7	Therapie.....	25
3.7.1	Therapie der Risikofaktoren.....	25
3.7.2	Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern.....	28
3.7.3	Gehtraining.....	30
3.7.4	Rekanalisationstherapie.....	31
4	Kritische Extremitätenischämie (Critical Limb Ischemia, CLI).....	32
4.1	Definition.....	32
4.2	Prognose.....	32
4.3	Risikofaktoren und Prädiktoren für CLI.....	33
4.3.1	Der CHA ₂ DS ₂ -Vasc Score und CLI Risiko.....	33
5	Studienteil.....	35
5.1	Einleitung.....	35
5.2	Methoden.....	35
5.3	Ergebnisse.....	38
5.3.1	Der Score.....	39
5.4	Diskussion.....	43
6	Literaturverzeichnis.....	46

Abkürzungsverzeichnis:

A:	Arteria
Abb.:	Abbildung
ABI:	ankle brachial index
ADP:	Adenosindiphosphat
AGEs:	advanced glycosylation endproducts
ASS:	Acetylsalicylsäure
AT1:	Angiotensin 1
CLI:	critical limb ischemia = kritische Extremitätenischämie
COX1:	Cyclooxygenase 1
EVR:	endovaskuläre Rekanalisation
FCDS:	farbcodierte Duplexsonographie
FMD:	Flow mediated dilation
HDL:	High density lipoprotein
IDL:	Intermediate density lipoprotein
KHK:	koronare Herzkrankheit
LDL-C:	Low density lipoprotein cholesterol
Mg/dl:	Milligramm pro Deziliter
Mm/Hg:	Millimeter Quecksilbersäule
MRT:	Magnetresonanztomographie
NNT:	Number needed to treat

Abkürzungsverzeichnis:

NO: Stickstoffmonoxid

OR: Odds ratio

PAOD: peripheral arterial occlusive disease

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PDGF: platelet derived growth factor

PTA: perkutane transluminale Angioplastie

Tab.: Tabelle

TFH: Thrombozytenfunktionshemmer

TIA: transitorische ischämische Attacke

VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie

VLDL: Very low density lipoprotein

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Prognose CLI, aus TASC II Richtlinien (9)	33
Abb. 2: Verteilung Summe Score	40
Abb. 3: CLI Häufigkeit nach Punkten im Score	41
Abb. 4: CLI Häufigkeit nach Risikogruppen	42
Tab. 1: CHA ₂ DS ₂ -Vasc Score	33
Tab. 2: PatientInnencharakteristika Gruppe 1	37
Tab. 3: PatientInnencharakteristika Gruppe 2	37
Tab. 4: Signifikante Parameter	39
Tab. 5: Verteilung der Punktezahl und Anteil von CLI in PatientInnengruppe2	40

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die kritische Extremitätenischämie (CLI) ist das Endstadium der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), und somit eine der Folgen der Atherosklerose. Sie ist durch Ruheschmerzen oder Auftreten spontaner Nekrosen bzw. Gangrän der betroffenen Extremität gekennzeichnet und führt in vielen Fällen zur Amputation der betroffenen Extremität oder zum Tod der PatientInnen.

Die meisten dieser oft multimorbiden PatientInnen erhalten eine Polypharmakotherapie mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System. Diese wird meist aufgrund der vorliegenden Evidenz zur Prävention von Herzinfarkt und Schlaganfall verordnet, die Studienlage zur Prävention einer CLI ist hingegen spärlich.

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines neuen, prädiktiven Scores zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten einer CLI.

Methoden:

Insgesamt 2124 PatientInnen, die im Zeitraum zwischen Februar 2003 und Juni 2011 an der Klinischen Abteilung für Angiologie des Universitätsklinikums Graz in Behandlung waren wurden in zwei Gruppen unterteilt. Mit Hilfe der ersten Gruppe prüften wir dreiundzwanzig Parameter (Pharmakotherapie und Komorbiditäten) auf ihre Signifikanz im Hinblick auf das Vorliegen einer CLI. Für die signifikanten Parameter wurden zur Erstellung eines prädiktiven Scores Punkte in Abhängigkeit von der Odds Ratio (OR) vergeben und die Validität des Scores mittels der zweiten PatientInnengruppe überprüft. Die Signifikanz wurde mittels Jonckheere-Terpstra Test bestätigt.

Ergebnisse:

Die stärkste Korrelation mit dem Vorliegen einer CLI ergab sich für Diabetes mellitus (OR 3,1), Therapie mit niedermolekularem Heparin (OR 2,8), stattgehabten Myokardinfarkt (OR 2,4), Alter über 75 Jahre (OR 2,0), wofür jeweils zwei Punkte vergeben wurden. Für eine Therapie mit Digitalis (OR 1,8), Alter zwischen 65 und 74 Jahren (OR 1,7) und Therapie mit

Zusammenfassung

Schleifendiuretika (OR 1,6) wurde jeweils ein Punkt kalkuliert. Eine Therapie mit Statinen war der einzige Parameter, der eine Risikoreduktion bedingte (OR 0,6), weshalb bei diesen PatientInnen ein Punkt abgezogen wurde. Daraus ergab sich ein Score von minus einem bis maximal elf Punkten. Die meisten PatientInnen erreichten zwei Punkte (23,4%), der Anteil der CLI PatientInnen stieg bis zu einer Scoresumme von fünf Punkten signifikant an. Lediglich 4,5% der PatientInnen erreichten eine Summe von sechs oder mehr Punkten, die maximale Punktzahl von elf Punkten wurde in dieser Analyse in keinem Fall erreicht.

Schlussfolgerung:

Diabetes mellitus und hohes Lebensalter sind bereits vielfach als unabhängige Risikofaktoren bestätigt, die präventive Wirkung der Therapie mit Statinen wurde ebenfalls in mehreren Studien gezeigt und hat möglicherweise mit einer Plaquestabilisierung zu tun. In Bezug auf die Therapie mit NMH wäre ein ursächlicher Zusammenhang mit einer Thrombozytenaktivierung denkbar. Eine Therapie mit Diuretika könnte durch Dehydrierung und periphere Minderperfusion eine CLI begünstigen. Das erhöhte CLI Risiko bei PatientInnen mit stattgehabtem Myokardinfarkt ist wahrscheinlich in der gemeinsamen pathophysiologischen Grundlage, der Atherosklerose, zu suchen. Das erhöhte CLI Risiko bei Therapie mit Digitalis ist bisher nicht erklärt.

Abstract in English

Background:

Critical limb ischemia (CLI) is a severe condition in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD) and a result of advanced atherosclerosis. CLI is characterized by ischemic rest pain and spontaneous necrosis or gangrene of a limb and is associated with high amputation rate and mortality.

A majority of those often multi-morbid patients receives several drugs that affect the cardiovascular system. In most cases those drugs are prescribed for prevention of vascular events like myocardial infarction or stroke. As a matter of fact there is only rare evidence in question of CLI.

The goal of this paper was to develop a new predictive score to identify risk factors for CLI.

Methods:

Clinical data of 2124 patients treated at the Division of Angiology at the Medical University Graz between February 2003 and June 2011 were collected. Patients were divided into two groups. The first group was used to evaluate a statistically significant correlation between various parameters and the occurrence of CLI. Those parameters which proved to be significantly associated with CLI were used to define a predictive score. For parameters with OR of ≥ 2 we calculated 2 points, for OR of 1,5-2,0 we calculated 1 point and for OR $< 0,7$ we subtracted 1 point. We verified the score's validity by using it in the second patients group. Statistical significance was confirmed by Jonckheere-Terpstra test.

Results:

We were able to show a strong correlation between CLI and type 2 diabetes (OR 3,1), treatment with low molecular weight heparin (OR 2,8), history of myocardial infarction (OR 2,4), age over 75 years (OR 2,0). For those conditions we calculated two points each. One point was given for treatment with cardiac glycosides (OR 1,8), age between 65 and 74 years (OR 1,7) as well as for diuretic treatment (OR 1,6).

Pharmacological therapy with statins was the only parameter that showed risk reduction for developing CLI with an odds ratio of 0,6, therefore we subtracted one point in those patients. Consequently we defined a score in a range of minus one up to eleven points. Most patients got a score of two points (23,4%), the percentage of CLI ratio rose until a total score of five points. Though it is worth mentioning that the portion of patients reaching six or more points in total was only 4,5%. The maximum score of eleven points was not reached in this analysis.

Conclusion:

Type 2 diabetes and older age both have been proved to be independent risk factors in numerous studies whereas there is evidence showing that statin therapy can reduce CLI risk, which is probably due to stabilization of atherosclerotic plaques. Regarding therapy with low molecular weight heparin we assume platelet activation as the most likely cause for the increased CLI risk. A possible reason for diuretic therapy as a risk factor for CLI could be hypoperfusion and ischemia because of dehydration. CLI and myocardial infarction are both caused by atherosclerosis, that's why it might be a coincidence when they are manifest in the same patient. At this time there is no evidence explaining why treatment with cardiac glycosides is a risk factor for CLI.

1 Atherosklerose

1.1 Begriff, Epidemiologie

Atherosklerose bedeutet eine Lipideinlagerung mit Bildung fibröser Plaques in der Intima der Arterien.

Die Atherosklerose ist in den westlichen Industrieländern für 30 Prozent aller Todesfälle bei 30 – 65 jährigen verantwortlich. Bei älteren Menschen liegt der Prozentsatz um die 50%. (1)

Die durch Atherosklerose begünstigten Todesursachen sind vor allem Herzinfarkt und Schlaganfall (2), mit denen sich auch die meisten Studien zu diesem Thema beschäftigen. Wie viele Menschen durch die Folgen atherosklerosebedingter, peripherer Arterienverschlüsse (Viszeralinfarkte, Gangrän) versterben ist weit weniger bekannt.

1.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Atherosklerose ist nicht restlos geklärt, es gibt jedoch eine allgemein anerkannte „Response to injury“ Hypothese.

Diese besagt, dass es zuerst zu einer Schädigung des Endothels und in Folge dessen zur Einlagerung von Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in die Intima kommt. Es folgen die Adhäsion und Einwanderung von Monozyten, die sich in Makrophagen umwandeln, welche die Lipide phagozytieren.

So entstehen aus den Makrophagen sogenannte Schaumzellen, welche über den Scavenger Rezeptor, einen Rezeptor der oxidiertes LDL-C aufnimmt (oxLDL Rezeptor), noch mehr LDL-C aufnehmen. Die Freisetzung von Sauerstoffradikalen durch die Makrophagen bewirkt eine Verminderung der Stickstoffmonoxid (NO) vermittelten Gefäßerweiterung, es kommt zum Arterienspasmus.

Diese Vorgänge werden auch als **endotheliale Dysfunktion** bezeichnet.(3)

Das Endothel ist auf noch nicht vollständig erforschte Weise für die Regulation des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur verantwortlich. Endothelzellen wirken als Mediatoren für die flussabhängige Gefäßerweiterung (engl. Flow mediated dilation, FMD). (4)

Eine verminderte FMD ist ein gut etablierter Gradmesser für die endotheliale Dysfunktion.

Im Rahmen der endothelialen Dysfunktion geht die Fähigkeit der Arterien auf veränderten Blutfluss zu reagieren zunehmend verloren.

Durch verschiedene Wachstumsfaktoren (z.B. den „platelet derived growth factor“ , PDGF) werden glatte Muskelzellen aus der Media in die Intima gelockt, wo sie proliferieren und ebenfalls LDL-C aufnehmen, was sie zu Schaumzellen macht. Schaumzellen bilden eine extrazelluläre Matrix aus Kollagen, Elastin und Proteoglykanen, die zur Atherombildung beiträgt.

Durch das Atheromwachstum kommt es zur zunehmenden Einengung des Arterienlumens, was zu Mangel durchblutung und Ischämie des versorgten Gewebes führen kann und somit den zugrundeliegenden pathogenetischen Faktor der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit darstellt.(2)

1.3 Morphologie

Die erste Manifestation der arteriosklerotischen Veränderungen sind Lipidflecken in der Intima, welche zu sogenannten „fatty streaks“, also Fettstreifen konfluieren können. Diese treten bereits im jugendlichen Alter auf. Das histologische Substrat sind Schaumzellen und extrazelluläre Lipidtröpfchen. In der Aorta werden sie schon in der ersten Dekade gefunden, in den Koronararterien ab der zweiten und in den das Hirn versorgenden Arterien ab der dritten Dekade. (2)

Im Verlauf des oben beschriebenen Pathomechanismus entstehen aus den „fatty streaks“ atheromatöse Plaques, welche makroskopisch als erhabene, weißlich – gelbe Läsionen der inneren Gefäßwand imponieren. Im Schnitt zeigt sich eine zum Gefäßlumen hin gelegene fibröse Kappe, im nekrotischen Kern der Läsion findet man Cholesterinkristalle und einen gelblichen Fettbrei, welcher für die Benennung der atheromatösen Plaques verantwortlich ist.

Die drei Hauptbestandteile der atheromatösen Plaques der Intima sind wie folgt:

- Zellen (glatte Muskelzellen, Monozyten, Makrophagen)
- Extrazelluläre Bindegewebsmatrix (Kollagen, Elastin, Proteoglykane)
- Intra- und extrazelluläre Lipidablagerungen (2)

1.4 Manifestation der Atherosklerose und Folgen

Das Auftreten der atherosklerotischen Plaques führt in den verschiedenen Gefäßen zu unterschiedlicher Manifestation der Erkrankung.

Einengung der Herzkranzgefäße führt zur koronaren Herzkrankheit (KHK) und bei akuter Ischämie zum Herzinfarkt.

In den hirnversorgenden Arterien gelegene Engstellen und in weiterer Folge Verschlüsse führen zur Mangelversorgung des Gehirns mit Sauerstoff und in Folge dessen zu transitorischen ischämischen Attacken (TIA) bzw. Schlaganfall.

Im Fall der Einengung großer peripherer Arterien ist die Klinik abhängig von der Lokalisation der Engstelle und dem Grad der Kollateralisation (siehe unten). Durch die Ischämie treten zunächst belastungsabhängige Schmerzen distal der Stenose, später Atrophie, Ruheschmerzen und Gangrän bzw. Nekrosen auf.

Ab der fünften Dekade treten auch vermehrt Bauchaortenaneurysmata, welche meist auf Basis von Atherosklerose entstehen, auf. (2)

Für alle Lokalisationen gilt, dass sich im Bereich der Plaques nach Ruptur Thromben bilden können, die lokal zu kompletten Arterienverschlüssen führen können.

2 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren der Atherosklerose sind gleichzeitig auch Risikofaktoren für die pAVK, da diese atherosklerotischen Ursprungs ist. (5)

Man unterscheidet Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung sowie modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren.

Die **Risikofaktoren erster Ordnung** sind:

- Arterielle Hypertonie (modifizierbarer Risikofaktor)
- Hyperlipidämie (modifizierbarer Risikofaktor)
- Nikotinabusus (modifizierbarer Risikofaktor)
- Diabetes mellitus (modifizierbarer Risikofaktor)
- Lebensalter
- Männliches Geschlecht

Risikofaktoren zweiter Ordnung sind:

- Adipositas (oft mit Bewegungsmangel und Fettstoffwechselstörungen kombiniert)
- Hyperurikämie
- Stress (oft mit erhöhtem Nikotinkonsum kombiniert)
- Bewegungsmangel
- Familiäre Disposition

2.1 Arterielle Hypertonie

Der Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und dem Atheroskleroserisiko ist durch zahlreiche epidemiologische Studien belegt. Durch die hämodynamischen Auswirkungen der Hypertonie im großen Kreislauf kommt es zu Endothelschäden, die atherosklerotische Läsionen begünstigen. (2,6)

Bei über 50 jährigen ist ein arterieller Hypertonus von $> 160/95$ mm/Hg mit einem 5 fach erhöhten Atheroskleroserisiko assoziiert. (1)

Arterieller Hypertonus ist mit einem erhöhten Risiko für sämtliche Herz – Kreislaufkrankungen verbunden. Im Bezug auf die pAVK ist die Bedeutung des Bluthochdrucks jedoch geringer als jene des Zigarettenrauchens und des Diabetes mellitus.

2.2 Hyperlipidämie

2.2.1 Cholesterin:

Cholesterin ist ein Steroid und wird im Organismus für den Zellmembranaufbau, die Synthese von Steroidhormonen, die Produktion von Gallensäuren und die Biosynthese herzwirksamer Glykoside benötigt.

Es spielt wie oben angeführt eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose. Da Fette nicht wasserlöslich sind, müssen sie im Blut mittels Lipoproteinen transportiert werden. Diese bestehen aus Triacylglyceriden (TAG), Phospholipiden, Proteinen und Cholesterinestern und werden nach ihrer Dichte in unterschiedliche Klassen eingeteilt.

In ansteigender Reihenfolge der Dichte sind dies:

- Chylomikronen
- Very low density lipoproteins (VLDL)
- Intermediate density lipoproteins (IDL)
- Low density lipoproteins (LDL) und
- High density lipoproteins (HDL)(7)

LDL Cholesterin bildet ein Cholesterinreservoir im Blutkreislauf und wird von den Zellen der peripheren Gewebe und von den Leberzellen bei Bedarf aufgenommen. Der LDL Rezeptor wird bei erhöhtem Blutcholesterinspiegel vermindert exprimiert, so dass ein negativer Rückkopplungsmechanismus entsteht, und die Cholesterinsynthese der Zellen reguliert werden kann. Der oben genannte Scavenger Rezeptor (oxLDL Rezeptor) der Makrophagen unterliegt keiner solchen negativen Rückkopplung.

Risikofaktoren

Bei verminderter Aufnahme von LDL Cholesterin verbleibt dieses länger im Blut, wird dabei oxidiert und vermehrt von Makrophagen über den Scavenger Rezeptor aufgenommen. (siehe oben, Pathogenese)

Die Aufgabe des HDL Cholesterins besteht hingegen im Rücktransport von Cholesterin aus den peripheren Geweben und Makrophagen zu steroidhormonproduzierenden Geweben und zur Leber, die über Bildung von Gallensäuren die Ausscheidung ermöglicht. (7,8)

2.2.2 Cholesterin und Atheroskleroserisiko

Es gibt sowohl familiär als auch alimentär bedingte Fettstoffwechselstörungen. Ein erhöhtes LDL korreliert direkt mit der Atherosklerose. Hohe HDL Cholesterinwerte wirken hingegen protektiv indem sie den Transport und die Ausscheidung von Cholesterin fördern und dieses aus den Plaques herauslösen. Besonders atherogen wirkt das Lipoprotein (a), dieses ist eine Sonderform des LDL Cholesterins, welche Apolipoprotein Apo (a) enthält. Dieses ähnelt strukturell dem Plasminogen und bindet an Fibrin, was die Entwicklung von Thrombosen begünstigt. (8)

Ein LDL Cholesterin von >160 mg/dl und ein HDL Cholesterin von < 35 mg/dl gelten als Hochrisikofaktoren. (1)

2.2.3 Cholesterin und pAVK

Aus der Framingham Studie, einer groß angelegten, generationsübergreifenden epidemiologischen Kohortenstudie die seit 1948 betrieben wird, geht hervor, dass ein Nüchterngesamtcholesterin von 270mg/dl oder darüber mit einer doppelten Inzidenz der symptomatischen pAVK einhergeht.

Andere Studien zeigen das Verhältnis von Gesamt- zu HDL Cholesterin als Parameter mit dem höchsten prädiktiven Wert. (5,9)

2.3 Nikotinabusus

RaucherInnen erkranken früher an Atherosklerose und diese schreitet schneller fort. Mögliche Ursachen hierfür sind eine Steigerung des Blutcholesterinspiegels, nikotinbedingte Gefäßverengung sowie verstärkter Sauerstoffmangel im Gewebe durch Anreicherung des Blutes mit Kohlenmonoxid. (1)

Außerdem wird eine Veränderung der Makrophagenfunktion, der Thrombozytenfunktion und des Endothels diskutiert. (2)

Der Konsum von Light-Zigaretten mit weniger Teer und Nikotingehalt senkt das erhöhte Risiko nicht. (8) Amato et al. zeigten in einer 2013 durchgeführten Studie, dass es in Hinblick auf die Abnahme der FMD keinen signifikanten Unterschied zwischen stärker nikotinhaltigen und schwächeren, sogenannten Light-Zigaretten gibt. Auch in Bezug auf die Intima-Media Dicke, einen Marker der subklinischen Atherosklerose, unterschieden sich die beiden Kontrollgruppen nicht. (10)

Daher sollte den PatientInnen wiederholt und vehement vom Rauchen abgeraten werden!

Das inhalative Tabakrauchen ist der wichtigste Risikofaktor der pAVK. Mehr als die Hälfte der PatientInnen mit pAVK sind RaucherInnen. (5)

Erste Studien legten bereits 1911 für RaucherInnen ein dreifach erhöhtes Risiko, an Claudicatio intermittens zu leiden dar. Es gibt Hinweise darauf, dass Rauchen die pAVK in stärkerem Ausmaß fördert als die KHK, wobei der Schweregrad der Stenosen mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten korreliert. Bei schweren RaucherInnen wird die Diagnose einer symptomatischen pAVK nicht nur viermal häufiger, sondern zudem um etwa 10 Jahre früher gestellt. (9)

2.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist einer der stärksten unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten einer pAVK und das Risiko eine chronische Extremitätenischämie zu entwickeln ist vier Mal höher.(9)

Risikofaktoren

DiabetikerInnen leiden zweimal so häufig an symptomatischer pAVK wie PatientInnen ohne diesen Risikofaktor. Die Inzidenz von Extremitätenamputationen ist bei PatientInnen mit Diabetes fünf bis zehnmal so hoch wie bei NichtdiabetikerInnen. (5,9)

Bei über längere Zeit erhöhtem Blutzuckerspiegel kommt es durch die Verbindung von Proteinen mit Zuckerbestandteilen (Autoglykosylierung) zur Entstehung sogenannter advanced glycosylation endproducts (AGEs). Diese fördern die Phagozytose, Fibrose der Gefäßwand und schädigen so das Endothel. (2)

Bereits ein Prozent Anstieg des HbA1c steigert das Risiko innerhalb der nächsten sechs Jahre an pAVK zu erkranken um 28%. (11)

2.5 Lebensalter

Das Altern ist mit einer Zunahme der endothelialen Dysfunktion assoziiert, die wie oben angeführt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose spielt. (12)

2.6 Männliches Geschlecht

Männer erkranken häufiger und früher an Atherosklerose und ihren Folgeerkrankungen als Frauen. Allerdings gleicht sich die Mortalität infolge atherosklerotischer Erkrankungen der beiden Geschlechter im Alter von 60 – 80 Jahren an. Bei Frauen mit postmenopausaler Hormonersatztherapie bleibt sie weiterhin gering.

Ein Grund dafür scheint zu sein, dass sich bei Männern die oben beschriebene endotheliale Dysfunktion als Wegbereiter der Atherosklerose um Jahre früher manifestiert als bei Frauen. Eine verminderte flußabhängige Vasodilatation als Gradmesser der endothelialen Dysfunktion kann beim männlichen Geschlecht ab etwa vierzig Jahren festgestellt werden. Bei den Frauen beginnt sich die verminderte Fähigkeit der Arterien, auf verändertes Blutangebot zu reagieren erst in der fünften Dekade zu manifestieren, also im perimenopausalen Alter. (12)

Risikofaktoren

Ab dem Zeitpunkt der Abnahme der flußabhängigen Vasodilatation beginnt das Risiko für die koronare Herzkrankheit zu steigen. (12)

Bei Frauen ist dies erst nach Eintritt der Menopause oder nach Ovariectomie der Fall.

2.6.1 Östrogen

Es wird angenommen, dass Östrogen einen protektiven Einfluss auf die frühe Atheromentstehung hat.

17 β -Estradiol (E2) steigert die endotheliale Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin und verhindert die Bildung von Plaques in der Frühphase. Außerdem fördert es die Angiogenese und verbessert die flußabhängige Gefäßerweiterung. (13)

3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

3.1 Definition:

Die pAVK ist ein Krankheitsbild, das durch Stenosierung oder Obliteration der Aorta oder der Extremitätenversorgenden Arterien verursacht wird. In 90-95% der Fälle ist eine Atherosklerose die pathophysiologische Ursache. (5) Außerdem kann die Lumeneinengung durch Thrombose oder Embolie, entzündliche Gefäßwandveränderungen im Rahmen einer Vaskulitis, fibromuskuläre Dysplasie, Engpasssyndrome, zystische Adventitiadegeneration sowie durch ein Trauma verursacht werden. (14)

Die Klinik ist abhängig von der Lokalisation, vom Ausmaß der Ischämie bzw. dem Grad der Kollateralisierung.

3.2 Epidemiologie

Die pAVK ist wie die koronare Herzkrankheit eine altersabhängige Erkrankung, Männer sind rund zehn Jahre früher betroffen als Frauen. (15)

Am Häufigsten tritt die Erkrankung in der sechsten und siebten Dekade auf. PatientInnen mit pAVK haben gegenüber Gesunden eine 3-5-fach höhere kardiovaskuläre Mortalität wobei das Schlaganfallrisiko doppelt so hoch ist. (5)

Im Hinblick auf die Todesursache Herzversagen konnten Anand et al. 2007 zeigen, dass die Mortalität bei PatientInnen mit pAVK doppelt so hoch war. (16)

Die Gesamtprävalenz der asymptomatischen pAVK beträgt laut Studien 3% - 10%, in der Altersgruppe der über 70-jährigen sogar 15% - 20%. Unabhängig von der Altersgruppe beträgt das Verhältnis zwischen symptomatischen und asymptomatischen PatientInnen zwischen 1:3 und 1:4. In Autopsiestudien wurde gezeigt, dass bei 15% der männlichen und 5% der weiblichen Verstorbenen, in deren Krankengeschichte keine Claudicatio bekannt war, Stenosen der Beinarterien von 50% oder mehr zu finden waren.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die Prävalenz der mit Claudicatio intermittens symptomatischen pAVK beträgt 3% bei 40 – jährigen, in der Altersgruppe der 65-70 –jährigen steigt sie auf etwa 6% an.(9)

Die pAVK ist unabhängig davon, ob sie symptomatisch oder asymptomatisch ist, mit einer erhöhten Mortalitätsrate durch kardiovaskuläre Ereignisse verbunden.(17)

3.3 Klinik

Das Leitsymptom der pAVK ist die Claudicatio intermittens, auch „Schaufensterkrankheit“ genannt, das Auftreten belastungsabhängiger Schmerzen beim Gehen.

Wie bereits im letzten Absatz erwähnt ist nur ein Viertel bis ein Drittel der PatientInnen mit pAVK klinisch auffällig, dies liegt daran, dass sie sich oft schonen, oder aufgrund von Herz- oder Lungenerkrankungen nicht mehr schnell gehen können.(18) Orthopädische Erkrankungen können ebenfalls dafür verantwortlich sein, dass PatientInnen nicht bis zum Auftreten einer Claudicatio gehen können.

Schmerzen, Krämpfe, Parästhesien oder Schwäche der Muskulatur bzw. Kältegefühl treten distal der Obstruktion auf. Beim aortoiliakalen Obstruktionstyp finden sich die Beschwerden im Bereich des Gesäßes, der Oberschenkel und der Hüfte, beim femoropoplitealen Typ eher in der Wadenmuskulatur.

Sind Kollateralgefäße vorhanden, so kann es zum sogenannten **„Walking-through Phänomen“** kommen, das heißt die Claudicatio Beschwerden treten auf, beim langsamen Weitergehen bessern sie sich jedoch wieder.

Bei der Inspektion können ein Verlust der Körperbehaarung, blasses oder zyanotisches Hautkolorit sowie verdickte Zehennägel auffallen. Die Extremität ist oft kühl, verminderte oder fehlende Fußpulse distal der Einengung sind ab ca. 75% Lumeneinengung erhebbar.(5,9,14)

3.4 Lokalisation der pAVK

Abhängig von der Grundkrankheit lässt sich die Wahrscheinlichkeit der Lokalisation von arteriellen Verschlüssen angeben. Bei DiabetikerInnen nimmt die Wahrscheinlichkeit für Stenosen von proximal nach distal zu, bei RaucherInnen ist dies umgekehrt. Bei DiabetikerInnen tritt auch gehäuft die Mönckeberg Mediasklerose auf, diese führt zu einer

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Verhärtung der Gefäßwand. Sie kann allein oder in Kombination mit der Atherosklerose auftreten und führt an sich weniger zu Gefäßstenosen als zur dilatativen Arteriopathie.

3.5 Stadieneinteilung der pAVK

Im deutschsprachigen Raum wird vor allem die **Stadieneinteilung nach Fontaine** verwendet, diese unterteilt in:

- Stadium I: Manifeste Stenosen unter 50% oder Verschlüsse von Arterien ohne klinische Symptome
- Stadium II: Belastungsabhängige Schmerzen, Besserung in Ruhe (Claudicatio intermittens) Stenosen über 50%
- Stadium IIa: keine „Lifestylelimitation“
- Stadium IIb: „Lifestylelimitation“
- *kompliziertes Stadium I/II*: Nekrosen oder Ulcera nach Bagatelltraumen, Kriterien der kritischen Ischämie sind nicht erfüllt (keine Ruheschmerzen, keine Spontannekrosen)
- Stadium III: Ruheschmerzen
- Stadium IV: spontanes Auftreten von Nekrosen

International wird die pAVK nach der **Stadieneinteilung nach Rutherford** klassifiziert:

- Kategorie 0: asymptomatisch
- Kategorie 1: leichte Claudicatio intermittens
- Kategorie 2: mittlere Claudicatio intermittens
- Kategorie 3: schwere Claudicatio intermittens
- Kategorie 4: ischämische Ruheschmerzen
- Kategorie 5: kleine Nekrosen
- Kategorie 6: große Nekrosen, Gangrän (5)

3.6 Diagnostik

3.6.1 Arterielle Dopplerdruckmessung, Ankle Brachial Index (ABI)

An erster Stelle sollte bei Verdacht auf eine pAVK der systolische arterielle Druck sowohl an der oberen, als auch an der unteren Extremität gemessen werden. Man misst sphingomanometrisch an der oberen Extremität mit der Dopplersonde über der Arteria radialis, an der unteren Extremität über der Arteria tibialis posterior und der Arteria dorsalis pedis. Aus dem Verhältnis von Knöchelarteriendruck zu Armarteriendruck ergibt sich der ABI (ankle brachial index). Zur Berechnung verwendet werden sollte der jeweils niedrigste gemessene Wert.

Die Untersuchung mittels ABI Bestimmung hat eine hohe Sensitivität (95%) und Spezifität (98-100%). Der ABI Wert ist umgekehrt proportional zum Grad der klinisch manifesten Atherosklerose. Je niedriger er ist, umso höher das Risiko, an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben.(5,19)

Beträgt der ABI 0,9 oder weniger, so ist die Diagnose pAVK gesichert. Mit zunehmendem Schweregrad der pAVK nimmt der ABI Wert ab.

$$ABI = \frac{\text{systolischer Knöchelarteriendruck}}{\text{systolischer Armarteriendruck}}$$

3.6.1.1 Mögliche Fehlerquellen bei der ABI Bestimmung

Eine Verhärtung der Arterien infolge Mediasklerose oder Kalzifizierung, wie sie beispielsweise bei DiabetikerInnen oder DialysepatientInnen nicht selten vorkommt, kann den ABI nicht verwertbar machen. In diesen Fällen ergibt der Knöchel-Arm Index falsch hohe Werte von 1,3 oder mehr, das Dopplersignal verschwindet auch bei weit über dem systolischen Druck liegenden Manschettendruck nicht, weil das Gefäß nicht komprimiert werden kann. Ebenfalls nicht aussagekräftig ist der Wert bei massiven Beinödemen, Myxödem oder Sklerodermie. Alternativ kann dann versucht werden den systolischen Druck der Digitalarterien mittels entsprechend schmalerer Manschetten zu messen, der sogenannten

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Zehenarteriendruckmessung. Des Weiteren bietet sich die **Farbcodierte Duplexsonographie** (FCDS), eine **Magnetresonanztomographie** (MRT) bzw. eine Pulsoszillometrie an.

Die FCDS bietet die Möglichkeit die Strömungsrichtung und -geschwindigkeit des Blutes farbcodiert zweidimensional darzustellen. Die FCDS bietet gegenüber den angiographischen Verfahren den Vorteil, dass auch funktionelle Aussagen, etwa bezüglich der Strömungsgeschwindigkeit vor und nach Stenosen getroffen werden können.

Sie ist wie alle Ultraschalluntersuchungen nicht invasiv und frei von ionisierender Strahlung, so dass sie beliebig oft wiederholt werden kann und sich gut zur Verlaufskontrolle nach rekanalisierenden Maßnahmen eignet.

Allerdings ist die Aussagekraft der FCDS stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, es erfordert viel Übung um die Gefäße in ihrem gesamten Verlauf darzustellen.

Aufgrund dieser Untersuchungsmöglichkeiten rückte die invasive Diagnostik mittels Kontrastmittel wie bei der klassischen Angiographie, der digitalen Subtraktionsangiographie zunehmend in den Hintergrund und ist heute Sonderfällen vorbehalten. (5,9,14,20)

3.7 Therapie

3.7.1 Therapie der Risikofaktoren

3.7.1.1 Nikotinabstinenz

Die vollständige und möglichst endgültige Nikotinabstinenz sollte die Basis der Therapie der Risikofaktoren darstellen. Als gesichert gilt, dass der Schweregrad der peripheren Atherosklerose mit der Anzahl der Pack Years (Zahl der gerauchten Zigaretten) korreliert. Im Hinblick auf eine Verbesserung der Claudicatio-symptomatik ist die Studienlage jedoch widersprüchlich. Zahlreiche Untersuchungen belegen jedoch ein verbessertes Gesamtüberleben nach Rauchstopp, eine geringere Amputationsrate sowie eine langsamere Krankheitsprogression.

Es ist daher besonders wichtig, den PatientInnen immer wieder klar zu machen, dass es in jeder Hinsicht besser ist, mit dem Rauchen ganz aufzuhören und ihnen unterstützende Maßnahmen zukommen zu lassen. In erster Linie kommen hier Nikotinersatztherapie,

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Verhaltenstherapie, Hypnose und der zusätzliche Einsatz des Antidepressivums Bupropion in Frage.

Seit dem Jahr 2006 steht in der EU auch die Substanz Varenicline unter dem Markennamen Champix® zur Unterstützung der Nikotinentwöhnung zugelassen. Es handelt sich um einen partiellen Agonisten und Antagonisten an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, was zu einem dualen Wirkmechanismus führt: Einerseits wirkt der Stoff wie Nikotin an den Rezeptoren und vermindert dadurch das Verlangen nach Nikotin, andererseits verdrängt Vareniclin Nikotin von den Rezeptoren und schwächt dadurch die erwünschten Wirkungen des Rauchens ab.(21)

Die 5 Jahres Abstinenzrate unter Verwendung all dieser Therapieoptionen beträgt laut Studien 22%, verglichen mit nur 5% in einer Kontrollgruppe ohne Nikotinersatz- und Pharmakotherapie. Dies erscheint nicht überzeugend, spiegelt aber nur einzelne, ältere Studien wider. (9)

Eine aktuelle Studie zeigt, dass Bupropion in Kombination mit Vareniclin einen synergistischen Effekt auf die Abstinenz im Zeitraum zwischen 12 und 26 Wochen hat, nach einem Jahr gibt es keinen signifikanten Unterschied zur Monopharmakotherapie mehr.(22)

Besondere Wichtigkeit kommt hier dem hausärztlichen Bereich zu, da in diesem in Österreich die PatientInnenbindung am größten ist.

Die Pharmakotherapie kann höchstens als Stütze gesehen werden, viel wichtiger sind oft der persönliche Aufhörwille der PatientInnen und die kontinuierliche Begleitung und Motivation durch die Ärztin / den Arzt, zu der / dem das beste Vertrauensverhältnis besteht.

3.7.1.2 Gewichtsreduktion, Diätanpassung

Auch diese Maßnahme wirkt generalpräventiv. In Bezug auf die chronische periphere Extremitätenischämie wirkt sich moderates Training, wie es auch für die Gewichtsreduktion förderlich ist, durch die Verbesserung der Gewebsblutversorgung mittels Kollateralkreisläufen aus. Ein weiterer positiver Effekt ist die Verbesserung des Lipidstoffwechsels durch Erhöhung des HDL Cholesterins.

3.7.1.3 Therapie der Hyperlipidämie

An erster Stelle sollte in jedem Fall die Beeinflussung des Lipidprofils durch diätetische Maßnahmen stehen

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Medikamentös kann mit folgenden Substanzen behandelt werden:

Statine hemmen die Hydroxymethylglutaryl – CoA Reduktase und somit ein Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese. Ihre Wirkung besteht vor allem in einer Senkung der LDL Cholesterinkonzentration (somit auch des Gesamtcholesterins) und einer leichten HDL Cholesterin Erhöhung. Außerdem erhöhen Statine die Anzahl der LDL Rezeptoren.

Fibrate erhöhen die HDL Konzentration und senken LDL und somit auch das Gesamtcholesterin. Sie haben allerdings eine Reihe von Wechselwirkungen mit Pharmaka, die im PatientInnen gut mit pAVK häufig verwendet werden wie z.B. oralen Antidiabetika, Insulin und Cumarinen. Außerdem sollten Fibrate wegen der erhöhten Gefahr einer Rhabdomyolyse nicht in Kombination mit Statinen eingesetzt werden.

Nikotinsäure erhöht das HDL Cholesterin und senkt die Triglyceride, freien Fettsäuren sowie das Gesamtcholesterin über eine Hemmung der Lipolyse. Einzelne Studien zeigten, dass es unter Therapie mit Nicotinsäure zur Regression femoraler Atheroskleroseplaques kam. Nebenwirkungen sind Flush und Blutdruckabfall. (23)

Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Hyperlipidämie bei PatientInnen mit pAVK empfehlen zur Pharmakotherapie in erster Linie die Statine, da hier die meiste Evidenz im Hinblick auf die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse vorliegt.

Bei allen PatientInnen mit pAVK, ob symptomatisch oder nicht, sollte ein LDL Zielwert von <70mg/dl angestrebt werden.(9)

Wie bereits weiter oben erörtert, ist die pAVK durch die gemeinsame pathophysiologische Grundlage der Atherosklerose mit Gefäßbefall an verschiedensten Stellen vergesellschaftet.

3.7.1.4 Therapie des arteriellen Hypertonus

Arterielle Hypertonie geht mit einem zwei- bis dreifachen Risiko für Verschlüsse peripherer Arterien einher. Die empfohlenen Blutdruckzielwerte der aktuellen TASC2 Richtlinien sind wie folgt: <140/90mmHg bei alleiniger pAVK, <130/80mmHg bei jenen PatientInnen, die zusätzlich auch noch an Diabetes und oder Niereninsuffizienz leiden.

Wie bei der Therapie des alleinigen Bluthochdrucks sollen auch hier in erster Linie mit Diuretika begonnen werden.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Angesichts der oft multimorbiden PatientInnen werden in den meisten Fällen mehrere blutdrucksenkende Pharmaka zum Einsatz kommen, ACE Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker und Betablocker sowie zentral wirkende Blutdrucksenker können oft kombiniert eingesetzt werden. Die Befürchtung, dass Betablocker die Claudicatio Symptomatik verschlechtern könnten konnte durch eine Studie, die dies widerlegte zerstreut werden.(9)

3.7.1.5 Therapie des Diabetes mellitus

Generell ist ein bestehender Diabetes mellitus bestmöglich einzustellen, um die drohenden Folgeschäden Retinopathie, Nephropathie, Polyneuropathie sowie verminderte Immunabwehr zu verhindern.

In Bezug auf die pAVK ist hier besonders die Prävention der beiden letzteren Folgen von Bedeutung, da durch sie Ulcera und Gangrän begünstigt und aggraviert werden, und die PatientInnen im komplizierten Stadium der pAVK ein erhöhtes Amputationsrisiko haben.

Diätetische Maßnahmen stellen die Basis der ganzheitlichen Diabetestherapie dar.

Medikamentös in Frage kommen alle oralen Antidiabetika und Insulin.

Der HbA1c Wert sollte bei idealer Einstellung des Diabetes <7% bei möglichst wenig Hypoglykämiezeit betragen.

Ob diese Maßnahme im Hinblick auf die Verbesserung der Prognose der pAVK oder die Verminderung der Amputationsrate einen positiven Effekt hat, ist derzeit noch nicht durch valide Daten belegt.

3.7.2 Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Acetylsalicylsäure (ASS) ist ein irreversibler Plättchenaggregationshemmer der über Acetylierung der Cyclooxygenase1 (COX1) die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten hemmt. Darüber hinaus acetyliert ASS auch die Cyclooxygenasen im Gefäßendothel welche für die Bildung von Prostacyclin zuständig sind. Daher können die Thrombozyten nicht an das Endothel andocken.

Die Evidenz für den Nutzen der Aspirintherapie zur Primär- und Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen steht außer Frage. Ebenso haben zahlreiche Studien gezeigt,

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

dass das Nutzen-Risikoverhältnis im Hinblick auf gastrointestinale Blutungen bei niedrig dosiertem Aspirin besser ist.

Die meisten Untersuchungen befassen sich in erster Linie mit der Sekundärprophylaxe von Myokardinfarkt und Schlaganfall. Die Frage, ob auch periphere Verschlüsse bzw. Amputationen verhindert werden bzw. wie hoch hier die Number needed to treat (NNT) ist wird in den meisten Studien unbeantwortet gelassen.

Es gibt Hinweise, dass durch die Aspirinprophylaxe eine Progression der pAVK der unteren Extremität verzögert werden kann.

Bezüglich der genauen Dosierung unterscheiden sich die Empfehlungen, zwischen 75mg und 325mg ASS pro Tag werden empfohlen, laut TASC II Empfehlung gilt 75mg bis 160mg als „low dose“.

In Österreich hat sich die Gabe von ASS in einer Dosierung von 100mg per diem zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse durchgesetzt. Alle PatientInnen mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte sollten langfristig zumindest diese ASS Dosis einnehmen.

Clopidogrel ist ebenfalls ein Plättchenaggregationshemmer der zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt wird. Es hemmt die durch Adenosindiphosphat (ADP) induzierte Vernetzung der Thrombozyten untereinander irreversibel.

Die Number needed to treat im Vergleich mit Aspirin zur Verhinderung eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses beträgt 87.

Aufgrund der höheren Kosten und ähnlichen Wirksamkeit sollte Clopidogrel in Österreich nur bei Therapieunverträglichkeit oder Versagen einer Aspirintherapie verschrieben werden. Als Therapieversagen ist das Auftreten eines Myokardinfarktes, eines ischämischen Insultes oder einer TIA bzw. einer Progredienz der pAVK unter laufender ASS Therapie definiert.(24)

Die CAPRIE Studie zeigte erstmals, dass besonders PatientInnen mit pAVK von Clopidogrel profitieren.(25)

Bei DiabetikerInnen überwiegen die Vorteile einer Therapie mit Clopidogrel, wie zahlreiche Studien zeigen konnten.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Werden Aspirin und Clopidogrel kombiniert ergibt sich ein synergistischer Effekt, der allerdings zu Lasten einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit geht.(9,23,24,26–30)

Weitere Thrombozytenaggregationshemmer sind Prasugrel, Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid, Ticagrelor, Ticlopidin und der Phosphodiesterasehemmer Cilostazol, die jedoch bei pAVK in Österreich noch nicht zugelassen sind.

3.7.3 Gehtraining

Körperliches Training unter Pulskontrolle bis 75% der Belastungstoleranz sollte nach Durchführung einer Ergometrie und Sportmedizinischer Abklärung regelmäßig durchgeführt werden, um die Kollateralkreisläufe der von Ischämie betroffenen Muskulatur sowie die Ischämietoleranz zu Verbessern.

Indikationen für das Gehtraining sind:

- arterieller Druck mindestens einer Knöchelarterie >80mmHg
- Einetagenverschluss
- Einseitige Stenose oder Verschluss

Kontraindikationen sind:

- Kardiorespiratorische Insuffizienz
- Stadium nach Fontaine III / CLI
- Knöchelarteriendruck bds. <50mmHg (5)

Die Durchführung des Gehtrainings sollte mindestens drei Mal wöchentlich durchgeführt werden um einen Effekt zu erzielen. Es kann als programmiertes Intervalltraining wie von Waldhausen et al. beschrieben, oder vom PatientInnen selbst durchgeführt werden.

Beim Heimtraining sollen die PatientInnen drei bis fünfmal wöchentlich bis zu einer Stunde spazieren gehen. Treten Claudicatio-symptome auf müssen sie das Gehen für 5min einstellen um danach mit dem Training fortzufahren, da eine Laktatazidose wie sie bei anaerober Muskelbelastung entsteht zu zellulären Schäden führt und daher kontraproduktiv wäre.(5,6)

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Vor Verordnung des Gehtrainings ist jedenfalls eine gründliche internistische, angiologische und sportmedizinische Untersuchung durchzuführen, um o.a. Kontraindikationen auszuschließen. Erfolg und Misserfolg des Gehtrainings hängt maßgeblich von der Motivation des PatientInnen ab, die nach Möglichkeit von der Ärztin / vom Arzt aufrechterhalten werden sollte!

3.7.4 Rekanalisationstherapie

An Reperusionsmaßnahmen stehen gefäßchirurgische Eingriffe oder die endovaskuläre Rekanalisation (EVR) zur Verfügung. Auch kombinierte Eingriffe sind möglich. Im Stadium der kritischen Extremitätenischämie sollte jedenfalls versucht werden, die Perfusion wiederherzustellen.(9)

Chirurgische Optionen sind die Thrombendarteriektomie, Patchplastik und die Anlage von Gefäßbypassen. Die gefäßchirurgische Bypassanlage empfiehlt sich vor allem bei langstreckigen und multifokalen Gefäßeinengungen. Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) ist ein minimalinvasives endovaskuläres Therapieverfahren. Mittels Kathetern, die über eine Schleuse meist in die A. femoralis communis eingebracht werden, lässt sich die jeweilige Engstelle aufsuchen und mit Hilfe eines Ballonkatheters mit Druckluft aufdehnen. Häufig werden auch Stents (Gefäßstützen) eingebracht, die ebenfalls mit einem Ballon im Gefäß fixiert werden. Heute stehen eine Vielzahl an Kathetern und Stents zur Verfügung, um eine optimale Versorgung des jeweils zu reperfundierenden Gefäßabschnitts zu ermöglichen. (5)

4 Kritische Extremitätenischämie (Critical Limb Ischemia, CLI)

4.1 Definition

Der Begriff ist uneinheitlich definiert. Ein Konsens herrscht jedenfalls darüber, dass die wichtigsten Charakteristika einer kritischen Extremitätenischämie ischämische Ruheschmerzen und Abkühlung der betroffenen Extremität darstellen. Das spontane Auftreten von Ulcera oder Gangrän ist charakteristisch für die CLI.

Manche Autoren setzen den Begriff mit den Stadien III und IV nach Fontaine gleich, auch eine Definition über den poststenotischen systolischen Verschlussdruck findet sich. Wenn dieser weniger als 50mmHg beträgt, ist keine ausreichende Gewebedurchblutung sichergestellt.

4.2 Prognose

Laut TASC II Konsensus liegt die Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres bei 25%, dies ist vergleichbar mit jener bei Myokardinfarkt oder Schlaganfall, welche gleichzeitig die häufigsten Todesursachen bei CLI PatientInnen darstellen.(9)

CLI PatientInnen, bei denen eine Rekanalisation der zugrundeliegenden arteriellen Stenose oder Okklusion nicht möglich oder fehlgeschlagen ist, droht unter alleiniger Pharmakotherapie zu 40% eine Extremitätenamputation innerhalb der nächsten 6 Monate. (5,14,31,32)

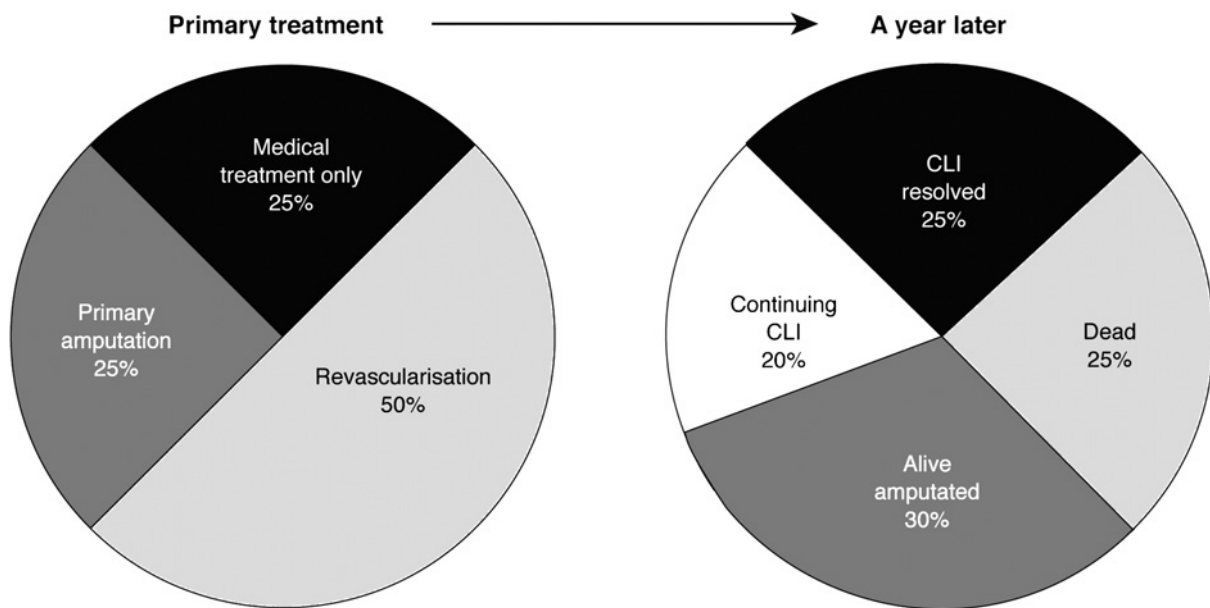


Abbildung 1: Prognose CLI, aus TASC II Richtlinien (9)

4.3 Risikofaktoren und Prädiktoren für CLI

Innerhalb eines PatientInnenkollektivs mit pAVK konnten durch zahlreiche Studien unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer kritischen Extremitätenischämie ermittelt werden. Ein vorhandener Diabetes mellitus steigert das CLI Risiko um den Faktor vier, Nikotinabusus um das Dreifache. Bei PatientInnen mit Hyperlipidämie sowie in der Altersgruppe >65 Jahre, oder bei ABI < 0,7 verdoppelt sich das Risiko. Diese Risikofaktoren sind unabhängig und daher additiv. (9)

4.3.1 Der CHA₂DS₂-Vasc Score und CLI Risiko

Der CHA₂DS₂-Vasc Score ist ein prädiktiver Score zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei PatientInnen mit Vorhofflimmern. Er beinhaltet PatientInnencharakteristika wie Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, das PatientInnenalter, Diabetes mellitus, stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse, Gefäßpathologien (z.B. pAVK) sowie das Geschlecht.

Risikofaktor	Punkte
Congestive Heart Failure (Herzinsuffizienz)	1
Hypertension (arterieller Hypertonus)	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke (Schlaganfall, TIA, TE)	2
Vascular disease (St.p. Herzinfarkt, pAVK)	1
Age 65 - 75	1
Sex category (weiblich)	1

Tabelle 1

Kritische Extremitätenischämie (Critical Limb Ischemia, CLI)

Im Jahr 2012 konnten Gary et al. zeigen, dass der CHA₂DS₂-VASc Score ebenfalls mit dem CLI Risiko korreliert. Insbesondere das Alter über 75 ist mit einem erhöhten CLI Risiko assoziiert, ebenso das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder arteriellen Hypertonus. (33)

5 Studienteil

5.1 Einleitung

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen prädiktiven Score zu entwickeln um das Risiko für das Auftreten einer CLI abzuschätzen. Bisher wurden derartige Scores vor allem für die Risikoeinschätzung in Hinblick auf Schlaganfall und Herzinfarkt vorgestellt. Beispiele sind der CHA₂DS₂-VASc Score oder der Risiko Score der Framingham Studie. Wie bereits im vorigen Kapitel angeführt, korreliert die Höhe des CHA₂DS₂-VASc Scores mit dem CLI Risiko. Dies gilt unabhängig vom Vorliegen eines Vorhofflimmerns. Der Grund dafür ist, dass einige Parameter dieses Scores auch Risikofaktoren für CLI sind. (33)

Der PREVENT III Score wurde entwickelt um die Wahrscheinlichkeit für amputationsfreies Überleben bei PatientInnen mit CLI innerhalb eines Jahres abzuschätzen. Er unterteilt die PatientInnen in drei Risikogruppen und wurde bereits in einer Folgestudie validiert.(34,35)

Für das Auftreten einer CLI bei PatientInnen mit pAVK gab es bisher noch keinen eigenen Score.

5.2 Methoden

In diese retrospektive Datenanalyse wurden 2124 PatientInnen eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Februar 2003 und Juni 2011 an der klinischen Abteilung für Angiologie des Universitätsklinikums Graz behandelt wurden. Einschlusskriterium war Vorliegen einer pAVK in allen Stadien nach Fontaine, es gab keine Ausschlusskriterien. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

Die Diagnose der pAVK und Stadieneinteilung nach Fontaine wurden im Rahmen der ambulanten Vorstellung der PatientInnen an der klinischen Abteilung für Angiologie mittels klinischer Untersuchung, Bestimmung des ABI und farbcodierter Duplexsonographie festgestellt.

Studienteil

Die verwendeten Kriterien der kritischen Extremitätenischämie waren folgende: Ischämische Ruheschmerzen und/oder ischämiebedingte spontane Ulzerationen bzw. Gangrän sowie alle PatientInnen in den Stadien drei und vier nach Fontaine.

In Hinblick auf die erhaltene Pharmakotherapie wurden jeweils die Entlassungsarztbriefe analysiert und Pharmaka mit Einfluss auf das kardiovaskuläre System in fünfzehn Kategorien klassifiziert.

Das gesamte PatientInnenkollektiv wurde chronologisch nach Vorstellungsdatum in zwei Gruppen geteilt um Strukturgleichheit zu gewährleisten. Die erste Gruppe bestand aus 1000 PatientInnen, die zweite umfasste 1124 PatientInnen. Charakteristika der beiden Gruppen siehe Tabellen 2 und 3.

Die in Tabelle 2 angeführten PatientInnencharakteristika inklusive der Medikation wurden mittels deskriptiver Statistik untersucht.

Zunächst wurde mittels der ersten 1000 PatientInnen (Zeitraum Februar 2003 bis Juli 2007) überprüft, welche der inkludierten Parameter statistisch signifikant mit dem Vorliegen einer CLI korrelierten. Dazu wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Für folgende Parameter wurde die Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) für das Vorliegen einer CLI berechnet, als Signifikanzgrenze wurde ein p Wert von kleiner 0.05 bestimmt.

Pharmakotherapeutika:

ACE Hemmer, AT1 Hemmer, Betablocker, Antiarrhythmika, Digitalis, Kalziumantagonisten, Schleifendiuretika, Aldosteronantagonisten, niedermolekulare Heparine, Cumarine, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, orale Antidiabetika, Insulin und lipidsenkende Pharmaka.

Komorbiditäten:

Alter über 75 Jahre, Alter zwischen 65 und 74, Diabetes mellitus Typ II, stattgehabter Schlaganfall oder TIA, stattgehabter Myokardinfarkt, KHK und Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA).

PatientInnencharakteristika	Gruppe 1 (n 1000)
Alter	68.8 (+- 11.9)
Arterielle Hypertonie	780 (78%)
Diabetes mellitus II	343 (34,3%)
Stattgehabter Insult/TIA	57 (5,7%)
Bekannte KHK	326 (32,6%)
Stattgehabter MCI	36 (3,6%)
VHFA	149 (14,9%)
Digitalis	106 (10,6%)
Statin	563 (56,3%)
Schleifendiuretikum	412 (41,2%)
Niederm. Heparin	109 (10,9%)
OAK	200 (20%)
TFH	783 (78,3%)
ASS	414 (41,4%)
Clopidogrel	152 (15,2%)
Duale TFH	217 (21,7%)
Insulin	118 (11,8%)
ACE Hemmer	445 (44,5%)
AT1 Hemmer	112 (11,2%)
Betablocker	381 (38,1%)
Ca Antagonisten	233 (23,3%)
Aldosteronantagonisten	48 (4,8%)
Orale Antidiabetika	129 (12,9%)

Tabelle 2

PatientInnencharakteristika	Gruppe 2 (n 1124)
Alter	69.8 (+- 12.1)
Arterielle Hypertonie	951 (84,6%)
Diabetes mellitus II	370 (32,9%)
Stattgehabter Insult/TIA	111 (9,8%)
Bekannte KHK	420 (37,4%)
Stattgehabter MCI	56 (4,9%)
VHFA	219 (19,4%)
Digitalis	109 (9,7%)
Statin	466 (41,4%)
Schleifendiuretikum	508 (45,2%)
Niederm. Heparin	68 (6%)
OAK	160 (14,2%)
TFH	950 (84,5%)
ASS	379 (33,7%)
Clopidogrel	287 (25,5%)
Dual	284 (25,3%)
Insulin	400 (35,6%)
ACE Hemmer	528 (46,9%)
AT1 Hemmer	171 (15,2%)
Betablocker	495 (44%)
Ca Antagonisten	295 (26,2%)
Aldosteronantagonisten	71 (6,3%)
Orale Antidiabetika	154 (13,7%)

Tabelle 3

Anhand der ersten Gruppe wurde ein dreizehnstufiger Score bestimmt, welcher mit der zweiten Gruppe überprüft wurde. Zur Berechnung der deskriptiven Statistik wurde SPSS 20.0 verwendet.

5.3 Ergebnisse

In der Datenanalyse zeigten einige der erhobenen Komorbiditäten eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem Vorliegen einer CLI. Der stärkste unabhängige Risikofaktor für das Vorliegen einer CLI war Typ 2 Diabetes mit einer Odds Ratio von 3,1. Als zweitstärkster Risikofaktor imponierte überraschender Weise eine dreimonatige oder längerfristige Therapie mit niedermolekularem Heparin mit einer Odds Ratio von 2,8. Weitere starke Risikofaktoren waren stattgehabter Myokardinfarkt (OR 2,4), Alter über 75 Jahre (OR 2,0), Therapie mit Digitalis (OR 1,8), Alter zwischen 65 und 74 Jahre (OR 1,7) und eine Therapie mit Schleifendiuretika (OR 1,6).

Mit einem verminderten CLI Risiko korrelierte eine Statintherapie, wobei die Odds Ratio hier bei 0,6 lag.

Diese signifikanten Parameter wurden zur Erstellung eines prädiktiven Scores herangezogen und sind nochmals in Tabelle 4 inklusive Konfidenzintervallen und p-Werten zusammengefasst.

5.3.1 Der Score

Risikofaktor	OR (95% CI)	P Wert	Punkte
Diabetes Mellitus	3,1(2,2 – 4,4)	<0,001	2
NMH Therapie	2,8 (1,7 – 4,4)	<0,001	2
St.p. Myokardinfarkt	2,4 (1,1 – 5,5)	0,030	2
Alter > 75 Jahre	2,0 (1,3 – 2,9)	0,001	2
Digitalistherapie	1,8 (1,1 – 3,1)	0.029	1
Alter 65 – 74	1,7 (1,1 – 2,7)	0.015	1
Schleifendiuretika	1,6 (1,1 – 2,3)	0.019	1
Statintherapie	0,6 (0,4 – 0,8)	0.001	-1

Tabelle 4

Die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren wurde anhand der OR vorgenommen. Zwei Punkte erhielten alle CLI Risikofaktoren mit einer OR von zwei Punkten oder darüber. Bei OR zwischen 1,5 und 1,9 wurde ein Punkt gegeben und bei OR kleiner 0,7 ein Punkt abgezogen.

Als stärkste Risikofaktoren mit zwei Punkten bewertet wurden: Diabetes Mellitus Typ II, Therapie mit niedermolekularem Heparin, stattgehabter Myokardinfarkt und ein Alter über 75 Jahre.

Ein Punkt wurde vergeben für: Digitalistherapie, Alter zwischen 65 und 74 Jahre und Therapie mit Schleifendiuretika. Einen Punkt Abzug gab es für PatientInnen unter Statintherapie.

Punkte wurden bei allen PatientInnen addiert, maximal 11 und minimal -1 möglich, somit ergab sich ein dreizehnstufiger Score.

Dieser Score wurde anschließend mit den PatientInnendaten der Gruppe 2 validiert und die Signifikanz mittels Jonckheere-Terpstra Test bestätigt.

Die Verteilung der Häufigkeit der Scoresumme in der zweiten PatientInnengruppe ist in den folgenden beiden Grafiken ersichtlich. Der Höchstwert von 11 Punkten wurde in diesem PatientInnenkollektiv nicht erreicht. Der mit 23,4% größte Anteil der PatientInnen erreichte eine Scoresumme von zwei Punkten.

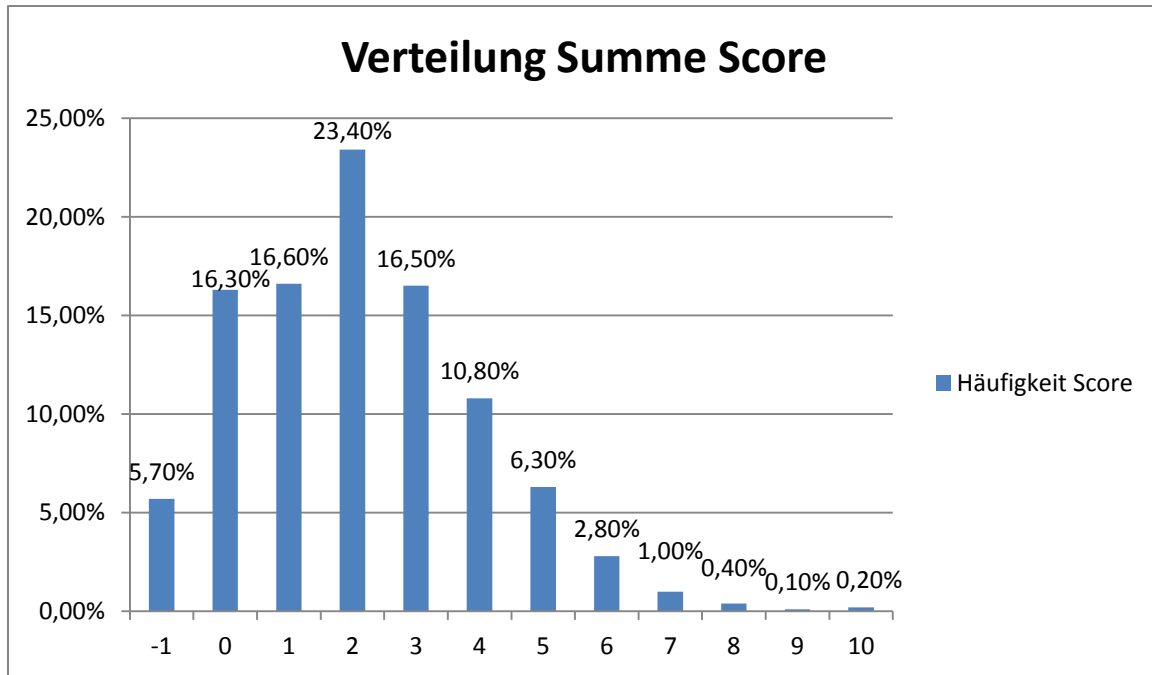


Abbildung 2 – Verteilung Summe Score

Score	Anzahl	Prozent	CLI
-1	64	5,7%	9,4%
0	183	16,3%	8,2%
1	187	16,6%	19,3%
2	263	23,4%	30,4%
3	185	16,5%	35,1%
4	121	10,8%	43,8%
5	71	6,3%	53,5%
6	31	2,8%	45,2%
7	11	1,0%	45,5%
8	4	0,4%	25,0%
9	1	0,1%	100%
10	2	0,2%	100%

Tabelle 5 – Verteilung der Punktezahl und Anteil von CLI in PatientInnengruppe2

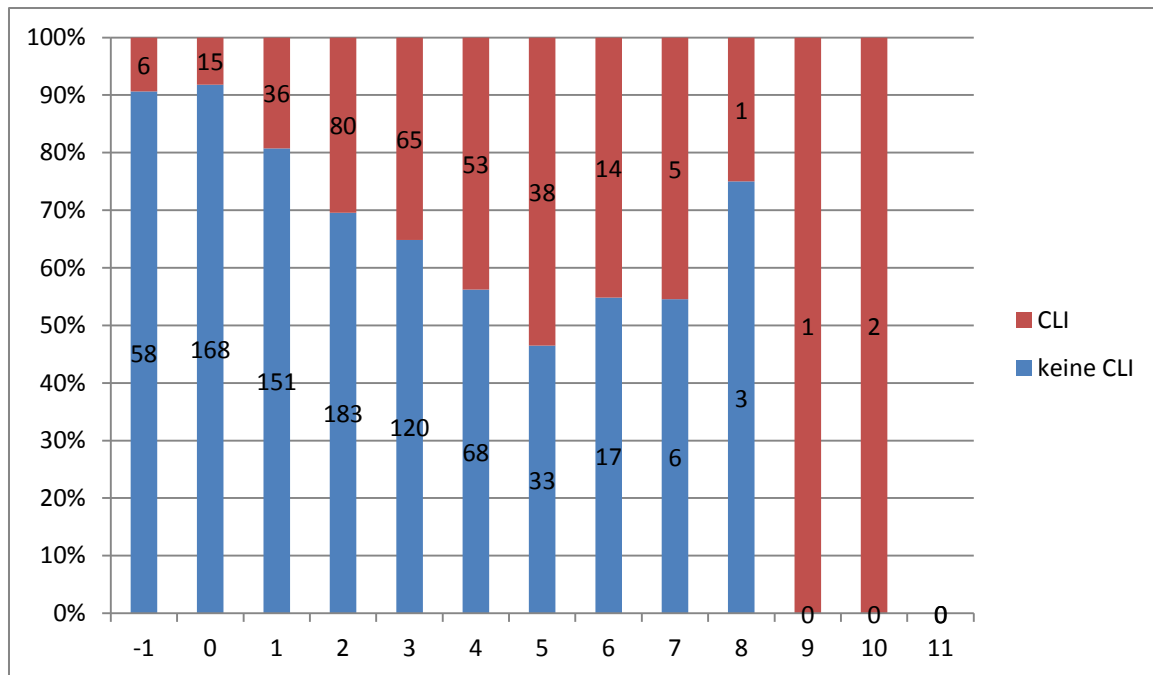


Abbildung 3: CLI Häufigkeit nach Punkten im Score

Die Berechnung anhand der zweiten PatientInnengruppe zeigte, dass mit steigender Punktezahl im Score auch die CLI Häufigkeit zunahm, allerdings nur bis zu einer Punkteanzahl von fünf Punkten zu, was höchst wahrscheinlich daran lag, dass die Anzahl der PatientInnen, die eine Scoresumme von sechs oder mehr Punkten erreichten nur 4,4% der Grundgesamtheit in Gruppe 2 ausmachten, wodurch n zu klein ist, um den erwarteten weiteren Anstieg des CLI Anteils zu zeigen.

Daher erschien es sinnvoll, die Grundgesamtheit in vier Scoregruppen zu unterteilen, um bei den PatientInnen mit höherer Scoresumme n zu erhöhen und damit die scheinbaren Ausreißer in diesem Bereich zu glätten. Gruppe 1 umfasste alle PatientInnen mit Scorewerten zwischen -1 und 1, Gruppe 2 jene mit Score 2 und 3, Gruppe 3 entsprach 4 und 5 Punkten und Gruppe 4 schloss alle PatientInnen mit einem Score von 6 Punkten oder höher ein.

Studienteil

In Gruppe 1 hatten 13,1% der PatientInnen eine CLI, in Gruppe 2 waren es 32,4%, in Gruppe 3 lag der Anteil der PatientInnen mit kritischer Extremitätenischämie bei 47,4%, in Gruppe 4 bei 46,9%. Die Signifikanz dieser Berechnung wurde ebenfalls durch einen Jonckheere-Terpstra Test bestätigt.

Gruppe 4 bestand aus nur 49 PatientInnen, was 4,4% der Gesamtzahl entspricht. Um den erwarteten weiteren Anstieg des CLI Anteils zu zeigen, wäre eine weitere Berechnung mit mehr PatientInnen im Scorebereich über fünf Punkten nötig.

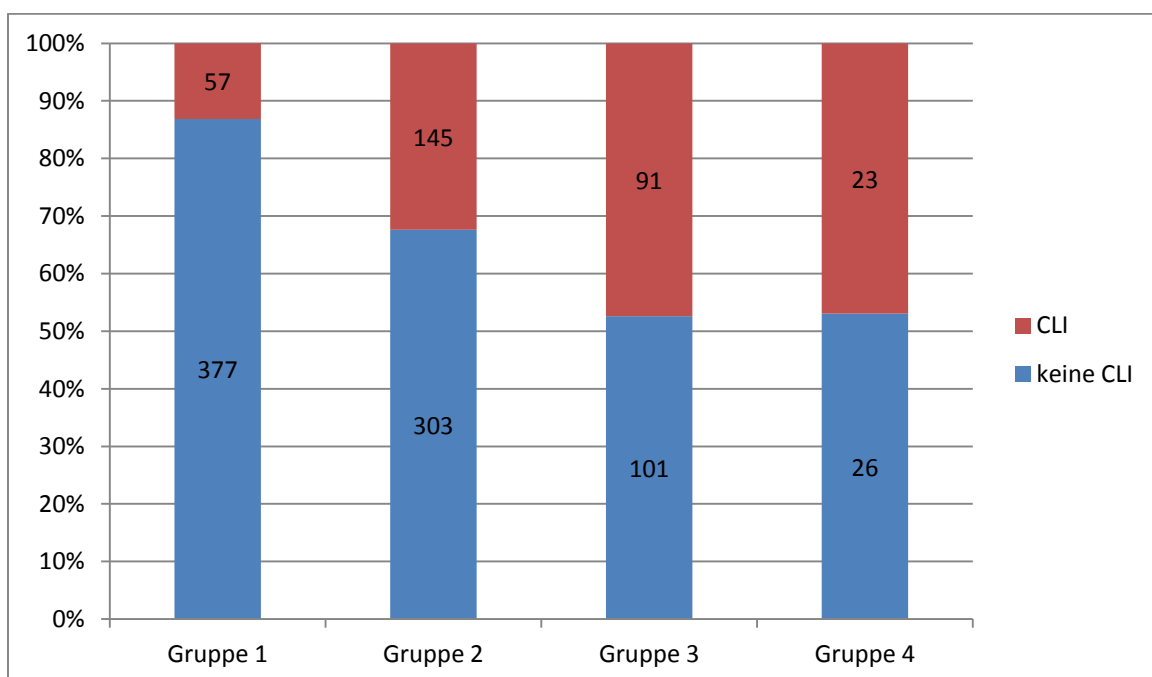


Abbildung 4 – CLI Häufigkeit nach Risikogruppen

5.4 Diskussion

Die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose sind seit längerem bekannt und durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt worden. Bei der Erforschung der Folgen der Atherosklerose liegt der Schwerpunkt auf der Koronararterien- und Zerebralarteriosklerose, stellen doch Herzinfarkt und Schlaganfall die häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt dar. Wissenschaftliche Arbeiten zum Thema pAVK und deren Folge CLI sind verhältnismäßig weniger zahlreich, obwohl auch diese Erkrankungen sehr häufig vorkommen und die CLI eine mit jener der KHK vergleichbare Mortalität aufweist. (9)

In dieser Arbeit zeigte sich Diabetes mellitus Typ 2 als stärkster Risikofaktor für das Vorliegen einer CLI, was sich mit den Ergebnissen vorhergehender Studien deckt. Laut TASC II Richtlinien haben DiabetikerInnen ein vierfach erhöhtes Risiko für CLI. (9)

Darüber hinaus entwickeln 40% der DiabetikerInnen mit CLI im Verlauf eine Gangrän, CLI PatientInnen ohne diesen Risikofaktor nur zu 9%. Die betroffene Extremität kann seltener erhalten werden und im Fall einer Amputation treten bei DiabetikerInnen häufiger postoperative Komplikationen wie Wundinfektion und Sepsis auf. (36)

Überraschend war, dass eine Behandlung mit niedermolekularem Heparin in unserer Studie die zweitstärkste Korrelation mit dem Vorliegen einer kritischen Extremitätenischämie aufwies. Der genaue Mechanismus hierfür ist unklar, es gibt Literatur über eine Thrombozytenaktivierung unter Heparin, jedoch bisher keine Nachweise im Zusammenhang mit CLI.(37–39) Eine weitere mögliche Erklärung für diese Assoziation ist die vermehrte Anwendung von NMH bei multimorbiden PatientInnen, die von Seiten des Allgemeinzustands nicht tauglich für eine orale Antikoagulation sind. Dies wäre als nicht kausaler Zusammenhang von NMH und CLI zu werten. Hier wären weitere, prospektive Studien interessant, um die CLI Inzidenz unter laufender NMH Therapie zu untersuchen.

Ein stattgehabter Myocardinfarkt zeigte die drittstärkste Korrelation in unserer Analyse. Dies ist weniger erstaunlich wenn man bedenkt, dass die Atherosklerose, wie weiter oben bereits ausgeführt, die gemeinsame pathophysiologische Grundlage der KHK und der pAVK ist. Daher ist diese Korrelation mit hoher Wahrscheinlichkeit Ausdruck einer im gesamten Gefäßsystem fortgeschrittenen Atherosklerose.

Ein möglicher Kofaktor könnte eine gleichzeitig vorliegende instabile Angina pectoris sein, die ihrerseits zu Plättchenaktivierung führen, und somit thrombogen wirken kann. (40).

Die viertstärkste Korrelation wies eine Behandlung mit Digitalispräparaten auf. Dazu ist in der Literatur gegenwärtig nichts beschrieben. Es wäre möglich, dass auch hier eine durch Herzinsuffizienz bedingte schlechte Herzleistung eine Rolle spielt und das Medikament selbst ein Auftreten einer CLI nicht beeinflusst. Auch hierzu wären weitere Studien interessant.

Weiters zeigte auch ein höheres Lebensalter einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen einer CLI. In der Altersgruppe zwischen 65 und 74 und noch mehr in jener über 75 Jahren war die CLI Häufigkeit erhöht. Der Risikofaktor PatientInnenalter wird ebenfalls durch zahlreiche Studien und Metaanalysen bestätigt. (9,15,41,42)

Ebenso signifikant zeigte sich eine Therapie mit Schleifendiuretika. Ein genauer Zusammenhang ist auch hier nicht klar. Möglich wäre beispielsweise eine Viskositätserhöhung des Blutes in Folge der Dehydrierung, was entsprechend der Virchow'schen Trias (Veränderung der Gefäßwand, Verlangsamung des Blutstroms, Erhöhung der Viskosität) zu erhöhter Thrombogenität führt. Im Zusammenhang mit CLI gibt es dazu keine eindeutigen Daten.

Eine Therapie mit Statinen zeigte als einziger Parameter eine Risikoreduktion in Bezug auf CLI. Dies deckt sich mit bisherigen Studienergebnissen.

Die 4S Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) ergab unter Statineinnahme eine Risikoreduktion um 38% für das Neuauftreten oder die Verschlechterung einer Claudicatio intermittens.(43) Die Heart Protection Study konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Mortalität zeigen.(36) In einer weiteren Studie fand man eine Verbesserung der schmerzfreien Wegstrecke nach zwölfmonatiger Therapie mit Atorvastatin 80mg/d im Vergleich mit Placebo.(44) Für eine sechsmonatige Therapie mit Simvastatin 40mg/d konnte eine vergleichbare Besserung der schmerzfreien Wegstrecke, eine Verbesserung des ABI und der Claudicatio-symptomatik gezeigt werden. (45)

Dafür verantwortlich könnte eine Plaques stabilisierende Wirkung der Statine im Zusammenspiel mit antiinflammatorischen Effekten und einer antithrombotischen Wirkung auf das Endothel sowie die Thrombozytenadhäsion sein.(38)

Der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Score verwendet acht einfach zu erhebende Parameter und ist geeignet um in künftigen Studien zum Thema CLI sowie in der klinischen Praxis verwendet zu werden. Beispielsweise ließen sich mit Hilfe des Scores die Auswirkungen präventiver Maßnahmen oder neuer Therapien untersuchen. Voraussetzung dafür ist allerdings noch die Testung in einer prospektiven Studie bzw. mit noch größerer PatientInnenanzahl.

Aufgrund der demografischen Entwicklung der westlichen Industrieländer wird die Inzidenz und Prävalenz der CLI mit großer Wahrscheinlichkeit zunehmen. Es ist daher auch in wirtschaftlicher Hinsicht von besonderem Interesse die effektivsten Therapien zu identifizieren und entsprechende Leitlinien zu erstellen. Dies erscheint umso wichtiger, als der TASC II Consensus zwar eine sehr gute Zusammenfassung darstellt, im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit jedoch viele Fragen nicht eindeutig beantwortet. Nach wie vor gibt es Unterschiede in der Behandlung der CLI sowohl in verschiedenen Ländern, z.B. was die Zulassung oder Kosten einzelner Medikamente betrifft, als auch in verschiedenen Krankenhäusern, was in der lokalen Infrastruktur und Verfügbarkeit von Behandlungsoptionen begründet ist. (24,46)

Selbstverständlich lässt sich bei einer von so vielen Faktoren beeinflussten Erkrankung wie der CLI kein allgemeingültiger Behandlungsalgorithmus für alle PatientInnen formulieren. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sind daher gefordert, auf Basis der aktuellen Evidenz und ihrer eigenen Erfahrungen die bestmögliche Therapie individuell an die jeweiligen PatientInnen anzupassen.

6 Literaturverzeichnis

1. Riede, Ursus Nikolaus Hrsg. Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart: Thieme; 2004.
2. Böcker, Werner, Denk, Helmut, Heitz, Philipp U., Moch, Holger, Höfler, Gerald and Kreipe, Hans. (2012). Pathologie, 5.A., 398. Pathologie. 5. Aufl. Elsevier;
3. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285–95.
4. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(2):349–56.
5. Ludwig, Malte, Rieger, Johannes, Ruppert, Volker. Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie [Internet]. 2., kompl. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2010. Verfügbar unter: <http://han.medunigraz.at/han/9783131101921/ebooks.thieme.de/devviewerfm/public/junicom/viewer?isbn=9783131101921&page=1>
6. Piper W. Innere Medizin [Internet]. Springer DE; 2013 [zitiert 22. Februar 2014]. Verfügbar unter: <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=1-2eS7dXesEC&oi=fnd&pg=PT11&dq=%22erschien+und+weite+Verbreitung+gefunden%22+%22als+%C3%84rtlicher+Direktor+einer+gro%C3%9Fen%22+und+praktischen+Unterricht+f%C3%BCr%22+Stadium+der+Niederschrift+mit%22+Prof.+Dr.+Ulrich+Beil,+Medizinische+Klinik+II%22+&ots=ly7pfi0crZ&sig=nhaEDB1dtDs hl5i21G5AjCXkH98>
7. Horn, Florian, Lindenmeier, Gerd, u.a. Biochemie des Menschen [Internet]. Thieme; 2008. Verfügbar unter: <http://han.medunigraz.at/han/9783131308849/ebooks.thieme.de/devviewerfm/public/junicom/viewer?isbn=9783131308849&page=1>
8. Silbernagl, Stefan; Lang, Florian. Taschenatlas Pathophysiologie [Internet]. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009. Verfügbar unter: <http://han.medunigraz.at/han/9783131021939/ebooks.thieme.de/devviewerfm/public/junicom/viewer?isbn=9783131021939&page=1>
9. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy J al, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(1):S1–S75.
10. Amato M, Frigerio B, Castelnuovo S, Ravani A, Sansaro D, Tremoli E, u. a. Effects of smoking regular or light cigarettes on brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis*. Mai 2013;228(1):153–60.

11. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):894–9.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(2):471–6.
13. Arnal J-F, Fontaine C, Billon-Gales A, Favre J, Laurell H, Lenfant F, u. a. Estrogen Receptors and Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1. August 2010;30(8):1506–12.
14. Dietel, Martin, Suttorp, Norbert, Zeitz, Martin (Hrsg. der deutschsprachigen Ausgabe). *Harrisons Innere Medizin. Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité*. 17. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009.
15. Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent Claudication: Incidence in the Framingham Study. *Circulation*. 1. Mai 1970;41(5):875–83.
16. Anand RG, Ventura HO, Mehra MR. Is Heart Failure More Prevalent in Patients With Peripheral Arterial Disease? A Meta-Analysis. *Congest Heart Fail*. 2007;13(6):319–22.
17. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, u. a. Mortality and Vascular Morbidity in Older Adults With Asymptomatic Versus Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 24. November 2009;120(21):2053–61.
18. Nehler MR, Hiatt WR, Taylor LM. Is revascularization and limb salvage always the best treatment for critical limb ischemia? *J Vasc Surg*. März 2003;37(3):704–8.
19. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, u. a. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1. September 1993;88(3):837–45.
20. Dittgen L, Prinz, Christian. *Basiswissen Innere Medizin: mit 81 Tabellen ; [Fallquiz]*. Berlin [u.a.: Springer Medizin; 2012.
21. WC500025252.pdf [Internet]. [zitiert 21. Februar 2014]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000699/WC500025252.pdf
22. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, u. a. Combination Varenicline and Bupropion SR for Tobacco-Dependence Treatment in Cigarette Smokers: A Randomized Trial. *JAMA*. 8. Januar 2014;311(2):155.
23. Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie: gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. Wien; [u.a.]: Springer; 2011.
24. Minar E, Schillinger M. TASC II-Kommentar aus Sicht des Angiologen. *Z Für Gefäßmedizin*. 2007;4(2):14–7.
25. 1-s2.0-S0140673696094573-main.pdf [Internet]. [zitiert 22. Februar 2014]. Verfügbar unter: <http://han.medunigraz.at/han/257/ac.els-cdn.com/S0140673696094573/1-s2.0->

S0140673696094573-main.pdf?_tid=48067076-9bb3-11e3-9db5-00000aab0f26&acdnat=1393068186_3769126080d7176e4f593e813bd5fb8d

26. Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease. Consensus statement. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Juli 2003;26(1):1–16.
27. Schönemann HJ, Cook D, Grimshaw J, Liberati A, Heffner J, Tapson V, u. a. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: From Evidence to Application The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST J.* 2004;126(3_suppl):688S–696S.
28. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST J.* 2004;126(3_suppl):609S–626S.
29. Trialists' Collaboration A. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj.* 2002;324(7329):71–86.
30. Trialists' Collaboration A. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Bmj.* 1994;308(6921):81–106.
31. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, u. a. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary A Collaborative Report From the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, □ □AAVS/SVS when Guideline initiated, now merged into SVS 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). *J Am Coll Cardiol.* März 2006;47(6):1239–312.
32. ACC/AHA 2005 practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation.* 21. März 2006;113(11):1474–547.
33. Gary T, Belaj K, Hafner F, Hackl G, Froehlich H, Pilger E, u. a. A high CHA2DS2-VASc score is associated with a high risk for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *Atherosclerosis.* Dezember 2012;225(2):517–20.
34. Schanzer A, Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS. Risk stratification in critical limb ischemia: Derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg.* Dezember 2008;48(6):1464–71.
35. Schanzer A, Goodney PP, Li Y, Eslami M, Cronenwett J, Messina L, u. a. Validation of the PIII CLI risk score for the prediction of amputation-free survival in patients undergoing infrainguinal autogenous vein bypass for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* Oktober 2009;50(4):769–75.

36. Gottsater A. Managing Risk Factors for Atherosclerosis in Critical Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. November 2006;32(5):478–83.
37. Xiao Z, Theroux P. Platelet Activation With Unfractionated Heparin at Therapeutic Concentrations and Comparisons With a Low-Molecular-Weight Heparin and With a Direct Thrombin Inhibitor. *Circulation*. 27. Januar 1998;97(3):251–6.
38. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic Effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1. November 2001;21(11):1712–9.
39. Andrade SA, Carrijo-Carvalho LC, Peceguini LAM, Wlian L, Sato AC, Luchiari C, u. a. Reversal of the anticoagulant and anti-hemostatic effect of low molecular weight heparin by direct prothrombin activation. *Braz J Med Biol Res*. Oktober 2012;45(10):929–34.
40. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet Activation in Unstable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 16. Oktober 1986;315(16):983–9.
41. Wang JC, Bennett M. Aging and Atherosclerosis: Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence. *Circ Res*. 6. Juli 2012;111(2):245–59.
42. Mueller T, Hinterreiter F, Luft C, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B. Mortality rates and mortality predictors in patients with symptomatic peripheral artery disease stratified according to age and diabetes. *J Vasc Surg*. 1. Mai 2014;59(5):1291–9.
43. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Orig Publ Vol 2 Issue 8934*. 19. November 1994;344(8934):1383–9.
44. Mohler ER. Cholesterol Reduction With Atorvastatin Improves Walking Distance in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Circulation*. 23. September 2003;108(12):1481–6.
45. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammataro T, Agricola E, u. a. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med*. April 2003;114(5):359–64.
46. Schillinger M, Minar E. TASC II-Kommentar aus Sicht des endovaskulär tätigen Gefäßmediziners. *Z Für Gefäßmedizin*. 2007;4(2):10–3.