

Diplomarbeit

Die $\frac{Lp(a)}{HDL}$ -Ratio als prognostischer Marker bei Patient*innen mit pAVK

eingereicht von

Paul Feinig

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von Betreuer*innen

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Thomas Gary

Univ. FÄ Dr.med.univ. Leyla Schweiger

Graz, 9 November 2024

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 09.11.2024

Paul Feinig eh.

Danksagungen

An dieser Stelle der Arbeit möchte ich die Gelegenheit nutzen, um all jenen zu danken, die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben.

Mein tiefster Dank gilt meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums bedingungslos unterstützt haben. Eure Geduld und Ermutigung haben mir die nötige Kraft gegeben, auch in schwierigen Momenten weiterzumachen. Ihr habt immer an mich geglaubt, und dafür bin ich euch zutiefst dankbar.

Ebenso danke ich meiner Familie, die stets hinter mir stand und mir das Gefühl gab, in jeder Lage auf sie zählen zu können. Ihr habt mich in vielerlei Hinsicht inspiriert und bestärkt, meinen Weg mit Selbstvertrauen zu gehen.

Ein besonderer Dank geht an Philipp. Du warst eine wichtige Säule während dieser Zeit, und dafür bin ich dir überaus dankbar.

Auch meinen Freunden möchte ich von Herzen danken. Eure Unterstützung, sei es durch aufbauende Worte, gemeinsame Pausen oder einfach durch euer offenes Ohr, war für mich von unschätzbarem Wert. Ihr habt mir geholfen, den nötigen Ausgleich zu finden und nie den Mut zu verlieren.

Ein spezieller Dank gilt meinen Betreuern Univ. FÄ Dr.med.univ. Schweiger Leyla und Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gary Thomas. Ihre fachliche Unterstützung und wertvollen Anregungen haben einen entscheidenden Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet. Vielen Dank für die Zeit und Bereitschaft, mich während meiner gesamten Arbeit zu begleiten.

Ohne euch alle wäre dieser Abschluss in dieser Form nicht möglich gewesen. Danke, dass ihr mich auf dieser Reise begleitet habt.

Zusammenfassung

Einleitung: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine weit verbreitete Folge der Atherosklerose mit steigender Prävalenz. Diverse Risikofaktoren führen zur Progression der Krankheit und schließlich zur Okklusion der Gefäße, was sich klinisch typischerweise als Claudicatio Intermittens, oder schlimmstenfalls als kritische Extremitätenischämie (CLI) präsentiert. High density lipoprotein (HDL) und Lipoprotein (a) (Lp(a)) gehören der Klasse der Lipoproteine an und spielen eine wichtige Rolle in Bezug auf die Entstehung und Progression von Atherosklerose und der pAVK. Diese Arbeit soll untersuchen, ob das Verhältnis von Lp(a) und HDL als prognostischer Marker für die Progression der pAVK und die Entstehung einer CLI verwendet werden kann.

Methoden: In dieser retrospektiven Querschnittsanalyse wurden die Daten von 2677 Patient*innen, die an der Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz aufgrund von pAVK behandelt wurden, analysiert. Hierbei wurden demographische Parameter, Grunderkrankungen, Begleitmedikation, etwaige Risikofaktoren sowie Laborparameter, im Speziellen die Lipidwerte Lp(a) und HDL, bzw. deren Ratio, erhoben. Die Patient*innen wurden in Patient*innen mit CLI und in Patient*innen ohne CLI aufgeteilt und bezüglich dieser Parameter analysiert.

Resultate: In der untersuchten Population waren 1659 (62%) Personen männlich und 1018 (38%) Personen weiblich, was einer Gesamtpopulation von 2677 Proband*innen entspricht. Über die Hälfte der Patient*innen wies Adipositas auf (55,9%) und die Mehrheit der Patient*innen gab an zu Rauchen (57,6%). In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter ($p < 0,001$), männlichem Geschlecht ($p < 0,001$), Diabetes mellitus ($p < 0,001$) und Lp(a) ($p = 0,028$) in Bezug auf eine CLI. Hinsichtlich der Lp(a)/ HDL Ratio konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer CLI festgestellt werden ($p = 0,118$).

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit konnte zwar eine Korrelation zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und einer CLI nachgewiesen werden, jedoch ist die Lp(a)/HDL Ratio bei Patient*innen mit CLI nicht signifikant höher. Somit scheint diese Ratio als prognostischer Parameter für die pAVK bzw. die Entstehung einer CLI nicht geeignet.

Abstract

Introduction: Peripheral artery disease (PAD) is a common consequence of atherosclerosis, with rising prevalence. Various risk factors contribute to the progression of this medical condition, eventually leading to arterial occlusion, which clinically manifests as CI or, in the worst cases, as CLI. HDL and Lp(a) are part of the lipoprotein group and play a key role in the development and progression of PAD. This thesis aims to investigate the ratio of Lp(a) to HDL and assess its viability as a prognostic marker for PAD progression and the development of CLI.

Methods: In this retrospective cross-sectional analysis, the data of 2,677 patients treated at the Department of Angiology at the Medical University of Graz due to PAD were assessed. For this study demographic data, relevant comorbidities, concomitant medication, risk factors and laboratory findings, especially Lp(a) and HDL, respectively their ratio, were collected and analyzed. Thereafter the patients were divided into patients with and without CLI and the parameters in each group were analyzed and compared.

Results: The investigated population consisted of 1659 (62%) male and 1018 (38%) female patients, with a total cohort size of 2677 individuals. More than half of the patients were obese (55,9%) and the majority (57,6%) were smokers. The multivariate regression analysis revealed significant correlations for age ($p < 0,001$), male gender ($p < 0,001$), diabetes mellitus ($p < 0,001$) and Lp(a) levels ($p = 0,028$). However, no significant correlation for the ratio of Lp(a) and HDL in connection to CLI was found ($p = 0,118$).

Conclusion: While this study demonstrated a statistically significant association between elevated Lp(a) values and CLI, no significant correlation between the Lp(a)/HDL ratio and CLI was observed. Because of these findings, this specific ratio does not appear to be a viable prognostic marker for PAD progression leading to CLI.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1 <i>Periphere Arterielle Verschlusskrankheit</i>	6
1.1.1 Definition	6
1.1.2 Epidemiologie	6
1.1.3 Risikofaktoren.....	7
1.1.4 Klassifikation	11
1.1.5 Lokalisation	12
1.1.6 Symptome und klinische Präsentation	12
1.1.7 Diagnostik	13
1.1.8 Differentialdiagnosen	19
1.1.9 Therapie.....	20
1.1.10 Prognose	24
1.2 <i>Lipoprotein (a)</i>	24
1.2.1 Struktur und Funktion	24
1.2.2 Klinische Relevanz und Rolle in der Entstehung von Atherosklerose	25
1.3 <i>HDL</i>	28

1.3.1	Struktur und Physiologie	28
1.3.2	Klinische Bedeutung	29
2.	Material und Methoden	29
3.	Ergebnisse.....	31
3.1	<i>Eigenschaften der Untersuchungspopulation</i>	31
3.2	<i>Kritische Extremitätenischämie</i>	32
4.	Diskussion	34
	Literaturverzeichnis	37

Abkürzungen und deren Erklärung

ABI	<i>Knöchel-Arm-Index</i>
ACEI.....	<i>Angiotensi-Converting-Enzyme-Inhibitoren</i>
AGE	<i>Advanced Glycation End Products</i>
ARB	<i>Angiotensin-Rezeptor-Blocker</i>
CI	<i>Claudicatio Intermittens</i>
CLI.....	<i>Critical-limb-ischemia (Kritische Extremitätenischämie)</i>
CLTI	<i>Chronische-Gliedmaßen-bedrohende-Ischämie</i>
CRP.....	<i>C-reaktives Protein</i>
CTA	<i>Computertomographische Angiographie</i>
DM.....	<i>Diabetes Mellitus</i>
DSA	<i>Digitale Subtraktionsangiographie</i>
EU.....	<i>Europäische Union</i>
FKDS	<i>Farbkodierte Duplexsonographie</i>
HbA1c.....	<i>Hämoglobin-A1c</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
IDDM	<i>insulin-dependend-diabetes-mellitus</i>
IQR	<i>Interquartalsabstand</i>
KHK	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LEAD	<i>lower extremity arterial disease</i>
Lp(a)	<i>Lipoprotein (a)</i>
MRA.....	<i>Magnetresonanz Angiographie</i>
NF-kB.....	<i>Nukleärer Faktor kappa B</i>
NIDDM.....	<i>non-insulin-dependend-diabetes-mellitus</i>
NO	<i>Stickoxyd</i>
OR.....	<i>Odds Ratio</i>
pAVK	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>

PKC*Proteinkinase-C*
RAAS*Renin-Angiotensin-Aldosteron-System*
ROS*reaktive Sauerstoffspezies*
VLDL*Very low density lipoprotein*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anamnese der pAVK	14
Abbildung 2: Klinische Untersuchung der pAVK	15
Abbildung 3: Pathogenese der Atherosklerose durch Lp(a).....	27
Abbildung 4: Aufbau des HDL	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: pAVK-Prävalenzen in verschiedenen Europäischen Ländern	7
Tabelle 2: Fontaine Klassifikation.....	11
Tabelle 3: Rutherford Klassifikation für chonische Extremitätenischämie.....	12
Tabelle 4 Differentialdiagnosen der pAVK mit deren Eigenschaften.....	20
Tabelle 5: Eigenschaften der Studienpopulation für Lp(a)/HDL-Ratio	32
Tabelle 6: Univariate Regressionsanalyse CLI	33
Tabelle 7: Multivariate Regressionsanalyse CLI	33

1. Einleitung

Die pAVK ist neben der KHK und der zAVK eine der typischen Folgen von Atherosklerose und ein immer größer werdendes Problem vor allem in Industrieländern. Die pAVK tritt meist im Zuge der systemischen Gefäßerkrankung auf und ist unweigerlich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet.

Da kardiovaskuläre Ereignisse in Industrienationen derzeit noch immer die Ranglisten der Todesursachen anführen ist der Formenkreis dieser Erkrankungen und somit auch deren Erforschung über die pAVK von höchster Bedeutung und Aktualität.

Die diagnostische Vorgehensweise der pAVK gestaltet sich multimodal und stufenweise und beinhaltet klinische als auch apparative Untersuchungen, sowie nicht invasive und invasive bildgebende Verfahren. Bestimmte Laborparameter oder Ratios sind teilweise zur Diagnostik und Prognose vorhanden, jedoch kommt ihnen bis dato nur eine untergeordnete Rolle zu.

Das Ziel der Arbeit ist es, das Verhältnis von zwei Laborparametern in Bezug auf das Fortschreiten der pAVK mit dem Endpunkt einer kritischen Extremitätenischämie zu untersuchen. Bei diesen Parametern handelt es sich um die Lipide Lp(a) und HDL, welche selbst Einflussfaktoren der pAVK und deren Fortschreiten darstellen. Untersuchungen über die beschriebenen Parameter existieren bereits, jedoch konnte auch nach ausführlicher Literaturrecherche keine Arbeit über das Verhältnis von Lp(a) zur HDL betreffend der pAVK gefunden werden.

Im Zuge dieser Arbeit wird daher im ersten Abschnitt auf Grundlagen wie die Definition und Epidemiologie der pAVK eingegangen. In der weiteren Arbeit werden die wichtigsten Risikofaktoren beleuchtet, die Klassifikation und Lokalisation der pAVK beschrieben und schließlich auch die typische Klinik und das diagnostische Vorgehen dargestellt. Abschließend werden in diesem Kapitel Differentialdiagnosen sowie Therapien und Prognose abgehandelt.

Im zweiten Teil, der retrospektiven Datenanalyse, wird mithilfe von Patientendaten, der klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz untersucht, ob die Ratio von Lp(a) und HDL eine signifikante Korrelation zur kritischen Extremitätenischämie zeigt und sich das Verhältnis möglicherweise als prognostischer Marker eignen könnte.

1.1 Periphere Arterielle Verschlusskrankheit

1.1.1 Definition

Die pAVK ist neben dem Myokardinfarkt und dem Schlaganfall in den meisten Fällen die typische Folge einer fortgeschrittenen Atherosklerose. Die Erkrankung ist weit verbreitet und die Prävalenz nimmt global zu. Trotz der hohen Zahl an Erkrankten ist die Krankheit noch immer sowohl unterdiagnostiziert als auch unterbehandelt (1).

Die pAVK geht mit einer Stenose (graduell) oder komplettem Verschluss (okklusiv) der Arterien einher. Betroffen sind zum größten Teil die unteren Extremitäten, jedoch können auch Gefäße der oberen Extremitäten, die Halsschlagadern, die Nierengefäße oder die Visceralgefäße betroffen sein (2).

Als Folge der Gefäßeinengung kommt es zu einer Minderperfusion ein oder mehrerer Extremitäten, was im ungünstigsten Fall durch insuffiziente Kollateralen zu einer akuten Ischämie oder lebensbedrohlichen Schockzuständen führen kann (3).

1.1.2 Epidemiologie

Weltweit finden große epidemiologische Veränderungen statt, wodurch die Anzahl der Betroffenen von kardiovaskulären Erkrankungen, wie der pAVK, in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen immer mehr steigt (4).

Global gibt es über 200 Millionen Erwachsene, die von einer pAVK betroffen sind. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Prävalenz mit dem Alter konstant zunimmt (5). So liegt die Häufigkeit der pAVK bei Patient*innen im Alter von 45-49 Jahren bei ca. 5% und steigt auf bis zu 18% in der Altersgruppe der 85-89-Jährigen(4). Für die Gesamtpopulation wird jedoch eine Prävalenz von 3-10% angenommen (6).

Die Prävalenz der pAVK steigt weltumspannend konstant an. Im Zeitraum von 2000 bis 2010 wurden um ein Viertel mehr Fälle verzeichnet, wobei hier der Anstieg bei Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen sehr viel höher lag. Dies ist nicht zuletzt auch auf die Veränderungen in der Lebenserwartung und Altersverteilung der Bevölkerung zurückzuführen (4).

Am europäischen Kontinent gibt es schätzungsweise 40 Millionen Patient*innen mit pAVK bei 750 Millionen Einwohnern (Prävalenz 5,3%). Im Vergleich dazu leiden in der

Europäischen Union (EU) 17 Millionen Menschen bei 500 Millionen Einwohnern an einer pAVK, was mit 3,4% eine deutlich niedrigere Prävalenz darstellt. Beachten muss man hierbei aber, dass die Prävalenzen der einzelnen Staaten auch innerhalb der EU deutliche Unterschiede zeigen. Um nur einzelne Beispiele zu nennen, findet man in Griechenland eine Häufigkeit von 28%, gefolgt von Italien mit 22,9%. Die niedrigsten Prävalenzen liegen in den Niederlanden (8,1%) und Belgien (7,0%) vor (siehe Tabelle 1). Erklärbar sind diese Abweichungen durch länderspezifische Häufigkeiten von Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, familiäre Häufung, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie.

Als Beispiel kann genannt werden, dass vom griechischen Patient*innenkollektiv 47% Angaben zu rauchen, wobei nur 19,8% der Schwedischen Studienteilnehmer*innen rauchten (7).

Tabelle 1: pAVK-Prävalenzen in verschiedenen Europäischen Ländern

Quelle: in Anlehnung an Olinic et al., 2018, S.328

Land	pAVK-Prävalenz
Griechenland	28%
Italien	22,9%
Vereinigtes Königreich	20%
Schweden	18%
Frankreich	12,2%
Schweiz	12,2%
Niederlande	8,1%
Belgien	7%

1.1.3 Risikofaktoren

Die pAVK ist besonders bei bestimmten Ethnien, familiärer Prädisposition und Personen mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen vertreten (8,9).

Mehr als 95% der Patient*innen mit pAVK besitzen einen oder mehrere Risikofaktoren, wobei diese Faktoren sehr ähnlich zu jenen sind, die eine koronare Herzerkrankungen (KHK) verursachen.

Zu den klassischen Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen zählen Rauchen, Diabetes, Hypertonie und Hypercholesterinämie. Jedoch korrelieren auch Fibrinogen und C-reaktives Protein (CRP) positiv mit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, was auf eine vermehrte Inflammation als Ursache hinweisen könnte (8).

1.1.3.1 Diabetes

Diabetes Mellitus (DM) ist ein sehr starker Risikofaktor für die pAVK und hat den zweitgrößten Einfluss auf die Entstehung dieser Erkrankung (10). DM ist vergesellschaftet mit Hyperglykämie, Dyslipidämie und Insulinresistenz. Die metabolischen Veränderungen fördern vaskuläre Entzündungsvorgänge, endotheliale Dysfunktion als auch Vasokonstriktion, Thrombozyten-Aktivierung und das Thromboserisiko.

Die vermehrte Inflammation kann bei Patient*innen mittels CRP gemessen werden (11). Die erhöhten Entzündungsmarker könnten auch eine Rolle bei der Entstehung der pAVK spielen. Beispielsweise hat CRP durch die vermehrte Expression von tissue Factor koagulationsbegünstigende Effekte (12).

Des Weiteren werden durch die abnormen metabolischen Bedingungen vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) durch den protein-kinase-C (PKC)-Herstellungsweg gebildet. Die Akkumulation von ROS begünstigt wiederum die Entstehung von advanced glycation end products (AGEs), die eine von PKC und Nukleärer Faktor-kappa-B (NF-kB) mediierte vaskuläre Entzündung zur Folge hat. Bei der endothelialen Dysfunktion spielen Endothelzellen durch ihre anatomische Lage zwischen dem Blut und der Gefäßwand eine Schlüsselrolle. Normalerweise werden biologisch aktive Substanzen wie das Stickoxyd (NO) synthetisiert, welche die vaskuläre Homöostase, einen adäquaten Blutfluss und den Nährstofftransport sicherstellen (13).

NO als potenter Vasodilatator verhindert beim gesunden Organismus die Plättchenaktivierung und die Migration glatter Muskelzellen in den Gefäßen.

NO führt zur Vasodilatation und schützt vor Atherosklerose durch verminderte Interaktion der Gefäßwand mit Leukozyten und Blutplättchen. Wird die NO-Synthese jedoch gestört, fördert dies die Herstellung von NF- κ B.

Spezielle Faktoren bezüglich des DM sind:

- *Dauer*: Diese korreliert mit dem Auftreten und der Ausprägung der pAVK (14).
- *Ausprägung*: Als Messgröße der Ausprägung wurde bei der UKPDS 59 Studie der Hämoglobin-A1c (HbA1c)-Wert gewählt. Ein Anstieg dieses, um ein Prozent resultierte in einem 30 Prozent erhöhtem Risiko, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit zu entwickeln (14).
- *Geschlecht*: Trotz limitierten Datenmengen, scheint DM bei Frauen eine größere Rolle in der Entstehung von Claudicatio intermittens (CI) darzustellen. Auch ist das Langzeitüberleben nach Revaskularisation im Vergleich zu Männern erniedrigt (15).
- *Ethnie*: Unter Afroamerikanern und Hispanoamerikanern mit DM ist die Prävalenz der pAVK erhöht (16).

1.1.3.2 Rauchen

Rauchen gilt als einer der stärksten Risikofaktoren der pAVK. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Ausmaß der pAVK, Anteil an Amputationsraten und der Mortalität (17). Manche Studien sprechen sogar von einem stärkeren Zusammenhang als der von Rauchen und KHK (18).

Das wird auch durch eine Studie unterstrichen, die berichtet, dass der größte Abfall des ABI bei Raucher*innen auftritt (19). Auch kann belegt werden, dass im Schnitt Patient*innen mit Nikotinabusus 10 Jahre früher eine pAVK entwickeln, welche auch schneller voranschreitet als die von Patient*innen die nicht rauchen (20).

Beschrieben wird weiter, dass die Menge an konsumierten Zigaretten und die Dauer des Nikotinabusus einen direkten Zusammenhang mit dem pAVK-Risiko zeigten (21).

1.1.3.3 Hypertonie

Hypertonie ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor der pAVK, der sowohl das Fortschreiten der Krankheit begünstigt, als auch das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Amputationen wahrscheinlicher macht (22). Je schwerwiegender der Grad einer Hypertonie, desto ausgeprägter wirkt sich dies auf die pAVK aus. Aus diesem Grund ist ein begleitendes Hypertoniemanagement von größter Bedeutung, um eine pAVK adäquat zu behandeln (23).

1.1.3.4 Dyslipidämie

Bei Patient*innen mit einer pAVK trifft man häufig eine Erhöhung der Triglyceride und/oder des Cholesterins an. Auch Lp(a), Low density Lipoprotein, Apolipoprotein B und very low density lipoprotein (VLDL) sind im Vergleich zu Kontrollpatient*innen häufig erhöht. Umgekehrt werden „protektive“ Lipoproteine wie HDL, Apolipoprotein A-I und A-II in geringeren Konzentrationen bei erkrankten Patient*innen angetroffen.

Lipoprotein (a) stellt einen signifikanten unabhängigen Risikofaktor unter den Lipiden im Blut dar. Bei diesem Lipoprotein handelt es sich um einen genetisch festgelegten Parameter, der das pAVK-Risiko verdoppeln kann (24).

Auch das Cholesterin steigert in Abhängigkeit von der Höhe, das Risiko einer pAVK bzw. einer Claudicatio intermittens. Besonders hohe Werte über 270mg/dL können das Risiko verdoppeln (25). Im Kontrast dazu wird dem HDL ein protektiver Effekt zugeschrieben. Auch zählt es zu den besten Prädiktoren einer pAVK wenn man es in einer Ratio zum gesamt Cholesterin setzt (26).

1.1.3.5 Adipositas:

Adipositas stellt einen kontroversen Risikofaktor dar. Es ist zwar ein gut untersuchter Faktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen, jedoch gibt es immer wieder Berichte von einem „obesity paradox“, bei welchem Patient*innen mit Adipositas eine bessere Prognose als normalgewichtige Vergleichspersonen besitzen. Übergewichtige Personen besitzen demnach eine geringere Mortalitätsrate als untergewichtige Patient*innen. Die Mechanismen, welche diesem Phänomen zugrunde liegen, sind zum jetzigen Zeitpunkt noch unbekannt (27).

1.1.4 Klassifikation

Um die pAVK einzuteilen, wurden zahlreiche Klassifikationen entwickelt, nicht zuletzt auch durch die vielseitige Präsentation der Krankheit. Bedeutend sind Klassifikationen einerseits wegen ihrer objektivierbaren Kriterien, die für eine Behandlung entscheidend sind, andererseits erleichtern sie den Vergleich, z.B.: im Behandlungsverlauf. Auch für klinische Studien sind Klassifikationssysteme entscheidend. Das erste System, die sogenannte Fontaine Klassifikation wurde 1952 entwickelt und basiert nur auf klinischen Symptomen (siehe Tabelle 2). Die Patient*innen werden je nach Präsentation in vier Gruppen eingeteilt (7).

Tabelle 2: Fontaine Klassifikation

Quelle: Olinic et al., 2014, S 379.

Grad	Klinik
I	Asymptomatisch
II	Milde CI
IIA	CI ab einer Gehstrecke von >200m
IIB	CI ab einer Gehstrecke von <200m
III	Ruheschmerz
IV	Nekrose und/oder Gangrän

Rutherford adaptierte 1986 dieses System und unterschied zwischen akuter und chronischer Verschlusskrankheit. Zusätzlich fügte Rutherford neben den klinischen Symptomen objektive Parameter wie den Blutdruck oder Doppler-Messungen seinem System zu (siehe Tabelle 3). Besonders die eben erwähnte Klassifikation hat eine große Bedeutung im klinischen Alltag. Im Kontrast dazu stehen die Klassifikationen von Bollinger bzw. Gaziani, welche sich auf angiographische Diagnostik stützen und eine Einteilung aufgrund der anatomischen Lage der atherosklerotischen Läsionen vornehmen (28).

Tabelle 3: Rutherford Klassifikation für chronische Extremitätenischämie

Quelle: Angelehnt an Olinic et al., 2014, S.379.

Grad	Kategorie	Klinik
0	0	Asymptomatisch
	1	Milde CI
I	2	Moderate CI
	3	Schwere CI
II	4	Ischämischer Ruheschmerz
III	5	Geringer Gewebsverlust (Ulcus, lokales Gangrän mit diffuser Ischämie)
	6	Ausgeprägter Gewebsverlust (bis über transmetatarsal reichend)

1.1.5 Lokalisation

Die untere Extremität ist zu über 90% die betroffene Lokalisation. Bei den sogenannten Ein-
Etagenerkrankungen ist der Oberschenkeltyp mit der Hälfte aller Fälle der häufigste. Weitere
sind der Beckentyp mit knapp einem Drittel und der periphere Typ, welcher den Rest der
Erkrankten einer Einetagen-pAVK ausmacht. Mehretagenerkrankungen betreffen Gefäße im
proximalen und distalen Bein bzw. Fuß (29).

1.1.6 Symptome und klinische Präsentation

Der klinische Verlauf der pAVK ist sehr variabel. Bei nur 10% der Patient*innen treten
klassische Symptome wie die sogenannte „Schaufensterkrankheit“, sprich die Claudicatio
intermittens, auf (30). Dieses Symptom wird durch die unzureichende Blutversorgung des
Beins bei Belastung hervorgerufen und äußert sich durch Schmerz und Dysfunktion. Jener
Schmerz, der von der Lokalisation der Engstelle oder des Verschlusses abhängt, ist am häufigsten
in der Wade lokalisiert. Er tritt besonders bei Belastungen wie Gehen auf und bessert
sich typischerweise in Ruhe (31).

Bei circa 50% der Patient*innen treten jedoch atypische Symptome auf die sich als Schmerzen an andere Stelle als der Wade, welche die Gehstrecke nicht limitieren und nach über 10-minütiger Ruhezeit persistieren, darstellen. Die restlichen 40% der Patient*innen präsentieren sich als komplett asymptomatisch (30).

Bei der schwersten Form der pAVK, der sogenannten kritischen Extremitätenischämie, kommt es zur Verlegung von Blutgefäßen. Auch hier sind die Risikofaktoren ähnlich derer von KHK. Dazu zählen unter anderem hohes Alter, Rauchen, hohe Cholesterinwerte, chronische Nierenkrankheit, Hypertension und Diabetes mellitus. Diese Komplikation der pAVK äußert sich in einem Ruhe- bzw. Nachtschmerz, der es den Patient*innen oft unmöglich macht zu Schlafen. Oft lassen betroffene ihr Bein aus dem Bett hängen, oder stehen auf, um den Blutfluss in das betroffene Bein zu verbessern. In weiterer Folge könne Ulzerationen bzw. Nekrosen an den Füßen entstehen (32).

1.1.7 Diagnostik

Eine genaue Diagnose hat für Patient*innen eine große Bedeutung, da sie die Basis für einen Behandlungsplan bildet, welcher Symptome lindern, die Funktionalität verbessern und eine Progression bzw. kardiovaskuläre Komplikationen verhindern kann (33).

1.1.7.1 Anamnese und Klinische Untersuchung

Eine Anamnese inklusive einer Familienanamnese sollte am Beginn jeder Diagnostik stehen. Die Familienanamnese beinhaltet Fragen, die in Abbildung 1 aufgeführt sind.

Web Table I. Main points of medical history for assessment of peripheral arterial diseases

Family history of CVD (coronary artery disease, cerebrovascular disease, aortic aneurysm, LEAD), and premature CVD (fatal or non-fatal CVD event or/and established diagnosis of CVD in first degree male relatives before 55 years or female relatives before 65 years).
Personal history of: <ul style="list-style-type: none"> • Hypertension • Diabetes • Dyslipidaemia • Smoking (present and/or past), passive smoking exposure • Prior CVD • Chronic kidney disease • Sedentary life • Dietary habits • History of cancer radiation therapy • Psycho-social factors
Transient or permanent neurological symptoms
Arm exertion pain, particularly if associated with dizziness or vertigo
Symptoms suggesting angina, dyspnoea
Abdominal pain, particularly if related to eating and associated with weight loss
Walking impairment/claudication: <ul style="list-style-type: none"> • type: fatigue, aching, cramping, discomfort, burning • location: buttock, thigh, calf, or foot • timing: triggered by exercise, uphill rather than downhill, quickly relieved with rest; chronic • distance
Lower limb pain (including foot) at rest, and evolution at upright or recumbent position
Poorly healing wounds of the extremities
Physical activity assessment: <ul style="list-style-type: none"> • Functional capacity and causes of impairment
Erectile dysfunction

©ESC 2017

CVD = cardiovascular disease; LEAD = lower extremity artery disease.

Abbildung 1: Anamnese der pAVK

Quelle: Aboyans et al., 2018, S. 4 (34).

Die klinische Untersuchung alleine weist zwar eine niedrige Sensitivität und Reproduzierbarkeit auf, jedoch ist sie verpflichtend bei einer systematischen Diagnosefindung. Des Weiteren besitzen klinische Untersuchungsergebnisse einen prognostischen Wert. Der Ablauf der Untersuchung ist in Abbildung 2 abgebildet (35).

Web Table 2. Physical examination for assessment of peripheral arterial diseases

Auscultation and palpation of cervical and supraclavicular areas
Careful inspection of upper extremities, including hands (i.e. colour, skin integrity)
Palpation of upper extremity pulses
Blood pressure measurement of both arms and notation of inter-arm difference
Auscultation at different levels including the flanks, peri-umbilical region, and groin
Abdominal palpation, palpation of femoral, popliteal, dorsalis pedis, and posterior tibial artery pulses, temperature gradient assessment
Careful inspection of lower limbs, including feet (i.e. colour, presence of any cutaneous lesion). Findings suggestive of lower extremity arterial disease, including calf hair loss and muscle atrophy, should be noted
Peripheral neuropathy assessment in case of diabetes or LEAD: sensory loss (monofilament testing), ability to detect pain and light touch (sharp examination pin, cotton wool), vibration impairment (128 Hz tuning fork); deep tendon reflexes examination; sweating

©ESC 2017

LEAD = lower extremity artery disease.

Abbildung 2: Klinische Untersuchung der pAVK

Quelle: Aboyans et al., 2018, S. 5 (32).

Auch bei der klinischen Untersuchung gibt es in Bezug auf die pAVK unterschiedlichste klinische Erscheinungsbilder. Am häufigsten kommen fehlende oder abgeschwächte Pulse, eine abnormale Hautfarbe (blass, rot oder blau), kühle Haut und vermindertes Haarwachstum vor. Das sicherste Zeichen ist hierbei die Untersuchung bzw. das Fehlen der Pulse an den Beinen. Jedoch bedeutet ein nicht tastbarer Puls nicht gleich, dass Patient*innen an einer pAVK leiden (36).

In einer Studie wurde gezeigt, dass ein vermindertes Haarwachstum an den Beinen kein guter Prädiktor einer pAVK ist (37).

Als erstes sollte bei der klinischen Untersuchung die Inspektion der Beine erfolgen. Die Patient*innen müssen an der unteren Extremität entkleidet werden. Ein besonderes Augenmerk sollte auf Zyanose, Trauma, Erytheme, Atrophien, Gewebsschäden wie Ulzerationen oder Verletzungen gelegt werden. Bei der darauffolgenden Palpation werden die Pulse in allen Etagen ertastet (A. femoralis communis, A. poplitea, A. tibialis posterior und die A. tibialis

anterior bzw. A. dorsalis pedis), die Temperatur beurteilt, die Sensorik und Motorik getestet und die kapilläre Füllungszeit untersucht.

Bei der Auskultation können Strömungsgeräusche und Turbulenzen festgestellt werden, welche durch die Stenosierung verursacht werden. Auch bestimmte Manöver wie Burger's Test, bei dem das Bein aufgestellt wird, können bei der Diagnosestellung hilfreich sein. All diese Untersuchungen müssen stets im Seitenvergleich erfolgen (38).

1.1.7.2 Labortestung

Eine Routinetestung bei pAVK-Patient*innen sollte den Glukosewert, ein Lipidprofil (Cholesterin, Triglyceride, HDL, low density lipoprotein (LDL)), Serumkreatinin und eine Urinanalyse beinhalten. Bei spezifischen Fragestellungen können das HbA1c und Lp(a) bestimmt werden (35).

Einen weiteren wichtigen Laborparameter stellt das CRP dar, welches im Zusammenhang mit der Gefäßwandbiologie steht. CRP kann demnach als prädiktiver Faktor bzw. zur Risikobewertung bei der pAVK verwendet werden, jedoch muss man seine geringe Spezifität beachten (39).

1.1.7.3 Knöchel-Arm-Index (ABI)

Der ABI ist eine nichtinvasive Methode zur Diagnose und Verlaufskontrolle der pAVK. Er ist ein aussagekräftiger und kostengünstiger Marker der generalisierten Atherosklerose und des kardiovaskulären Risikos (35).

Der ABI ist das Verhältnis des niedrigeren systolischen Blutdrucks an den Füßen (A. tibialis posterior oder A. dorsalis pedis) zum höheren systolischen Blutdruck an den Armen. Zur Messung wird ein Doppler-Ultraschallgerät verwendet (2).

Der Knöchel-Arm-Index sollte bei allen Patient*innen mit Verdacht auf eine pAVK gemessen werden und eignet sich des Weiteren auch als Screening-Test.

Werte von 0,9 bis 1,3 gelten als normal. Ein Ergebnis unter 0,9 kann als ein Beweis für eine pAVK interpretiert werden. Abgestuft können die Ergebnisse noch von 0,9-0,75 in leichte pAVK, 0,75-0,5 mittelschwere pAVK und unter 0,5 in schwere pAVK bzw. kritische Ischämie unterteilt werden. Befindet sich der ABI über 1,4, so spricht dies für eine Mediaverkalkung der Gefäße, die vor allem bei Diabetikern vorkommt.

Solch hohe ABI Werte sind ebenfalls mit einem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko vergesellschaftet (2).

1.1.7.4 Farbkodierte Duplexsonografie (FKDS)

Der Name „Duplex“ bezieht sich auf die Kombination von B-Bild und Power-Doppler (PW-Doppler). Bei der farbcodierten Duplexsonographie wird zusätzlich die Strömungsrichtung sowie Geschwindigkeit farblich kodiert. Die FKDS stellt somit ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren dar, das sowohl zum Nachweis als auch zur Lokalisation von Läsionen verwendet werden kann. Anders als bei der ABI-Messung ist die FKDS zur quantitativen Bestimmung des Schweregrades einer Stenose geeignet. Sogar bei sehr frühen Stadien von Atherosklerose kann diese Methode zur Diagnosefindung eingesetzt werden. Mit einer Sensitivität von bis zu 90% und Spezifität von >95% stellt sie gemeinsam mit der ABI-Messung die zwei fundamentalsten Untersuchungen bei der pAVK dar (40).

Im klinischen Alltag ist die FKDS die Methode der ersten Wahl zur Abklärung einer pAVK. Sie wird zur Stufendiagnostik verwendet und gilt als Kernwerkzeug für die Planung von invasiven Maßnahmen. Nachteilig ist, dass die Untersuchung stark von der Erfahrung der Untersucher*innen sowie von den technischen Gegebenheiten abhängig ist.

Der Einsatz von Kontrastmitteln kann die Aussagekraft verbessern, ist jedoch routinemäßig nicht empfohlen. Bei nicht eindeutigen Ergebnissen sollte eine zusätzliche bildgebende Untersuchung erfolgen (2).

1.1.7.5 Computertomographische Angiographie (CTA)

Die CTA macht im Gegensatz zur FKDS eine dreidimensionale Darstellung der Gefäße sowie des umliegenden Gewebes möglich. Dies ist vor allem für die Planung von interventionellen Therapien notwendig. Vorteile dieser Untersuchung sind die kurze Untersuchungszeit, wenige Artefakte die auf Bewegung oder Atmung zurückzuführen sind und ein hochqualitatives Bild (40).

Mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 96% bei Stenosen von mind. 50% stellt die CTA ein sehr sicheres diagnostisches Verfahren dar (41).

Zu den Nachteilen dieser Diagnostik zählt, dass keine Aussage über funktionelle oder hämodynamische Daten getroffen werden kann. Auch die Strahlenbelastung und der Einsatz

von Kontrastmitteln sowie die begrenzte Aussagekraft über Stenosen bei schweren Verkalkungen zählen zu den Nachteilen (40).

1.1.7.6 Magnetresonanz Angiographie (MRA)

Ähnlich wie die CTA ist auch mittels MRA eine dreidimensionale Darstellung der Gefäße möglich. Hier kann sowohl mit als auch ohne Kontrastmittel eine Diagnostik durchgeführt werden, was für Patient*innen mit einer chronischen Niereninsuffizienz vom Vorteil sein kann. Verglichen mit CTA wird bei der MRA kein jodhaltiges Kontrastmittel eingesetzt und die Auflösung des Gewebes ist höher.

Andererseits kommen Bewegungsartefakte häufiger vor und die Untersuchung ist nicht für Personen mit Platzangst geeignet und auch die Kontraindikationen für das MRT müssen beachtet werden (unter anderem magnetische Metallimplantate, Herzschrittmacher). Ebenso kommt es besonders bei verkalkten Engstellen oftmals zur Überschätzung des Stenosegrades (40).

Die Sensitivität wird mit 86% und Spezifität mit 93% angegeben. Jedoch liegen für die MRA sehr wenige Studien vor, daher ist der Bedarf für neue Untersuchungen groß (42).

1.1.7.7 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA stellte den Goldstandard für die Diagnose einer pAVK dar. Aufgrund der Invasivität und des damit verbundenen Risikos für Komplikationen wurde die Untersuchung größtenteils durch weniger invasive Verfahren abgelöst. Ausnahmen bilden hier peripher arterielle Erkrankungen unterhalb des Knies und der Fall von Diskrepanzen zwischen nicht invasiven Bildgebungsverfahren (40).

Trotz der Invasivität gilt die DSA bezogen auf die Genauigkeit und die übersichtliche Gefäßdarstellung noch heute als Goldstandard. Vorteile stellen die gute Dokumentation, die große Menge an Erfahrung mit dem Verfahren und die Möglichkeit der gleichzeitigen Intervention in einem Eingriff dar. Besonders zum Einsatz kommt die DSA beim Vorliegen von In-Stent-Stenosen aufgrund der hohen Aussagekraft. Nachteilig sind diverse Komplikationen, die durch die Punktion oder das Kontrastmittel hervorgerufen werden können. Wird diese Untersuchung in Erwägung gezogen, so sollten vor allem Komorbiditäten und Risikofaktoren wie Herz- und Niereninsuffizienz oder Alter und Diabetes mellitus berücksichtigt werden, da diese die Wahrscheinlichkeit auf Komplikationen erhöhen (2).

1.1.8 Differentialdiagnosen

Die Differentialdiagnose der pAVK beinhaltet unter anderem muskuloskelettale und neurologische Ursachen. Die häufigste Ursache, die eine pAVK imitiert, ist eine Spinalkanalstenose. Bei dieser Erkrankung kann es zur Kompression der Cauda equina kommen, was zu Schmerzen führt, die in beide Beine ausstrahlen. Die Schmerzen treten beim Gehen (d.h. Pseudoclaudicatio) oder bei längerem Stehen auf, klingen jedoch in Ruhe nicht ab. Weitere Erkrankungen, die in Betracht gezogen werden müssen, sind akute Embolien, tiefe oder oberflächliche Venenthrombosen, Restless-Legs-Syndrom, systemische Vaskulitiden und periphere Neuropathien bzw. Arthritiden. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind in Tabelle 4 angeführt (36).

Tabelle 4 Differentialdiagnosen der pAVK mit deren Eigenschaften (43)

Quelle: angelehnt an Sontheimer et al., 2006, S.1972. und Norgren et al., 2007, S.22.

Erkrankung	Lokalisation	Charakteristika
Baker Zyste, Wade abwärts	Kniekehle	Schwellung, Druckschmerz
Claudicatio Intermittens der Wade	Wadenmuskulatur	Krampfartig
Chronisches Kompartment Syndrom	Wadenmuskulatur	pochend, Engegefühl, schneidende Schmerzen
Fuß-/Knöchelarthrose	Fuß	Schmerz
Claudicatio Intermittens Fuß	Fußgewölbe	Starker Schmerz bei Belastung
Nervenwurzelkompression	Ausstrahlung in Bein	Scharfe, einstrahlende Schmerzen
Venöse Claudicatio	Gesamtes Bein mit punktum maximum Wade	Enge, schneidende Schmerzen
Hüftarthrose	Hüfte, Oberschenkel	Schmerzen
Spinalstenose	Gesäß bds., Bein posterior	Schmerzen und Schwäche
Claudicatio intermittens von Oberschenkel und Gesäß	Gesäß, Hüfte, Oberschenkel	Krämpfe, Schmerzen

1.1.9 Therapie

Die pAVK ist eine bösartige Form der Atherosklerose und geht mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher. Zusätzlich leiden viele Patient*innen an weiteren Begleiterkrankungen, welche das Risiko weiter erhöhen. Auch nimmt die Zahl an Patient*innen mit einer pAVK, aufgrund der fortschreitenden Überalterung der Bevölkerung, immer weiter zu. Bei der Behandlung gibt es viele Überschneidungen mit der sekundären Prävention von KHK und zerebrovaskulären Erkrankungen.

Die grundlegenden Behandlungsziele lauten wie folgt:

- Progression der Erkrankung verlangsamen bzw. verhindern
- Verringerung des kardiovaskulären Risikos sowie der Morbidität und Mortalität
- Risikoreduktion peripherer vaskulärer Ereignisse
- Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität

Das Grundvorgehen sollte die individuelle Modifikation von Risikofaktoren beinhalten. Dazu zählen Raucherentwöhnung, Gewichtsreduktion, das Management einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus sowie die Einleitung eines Thrombozytenaggregationshemmers und eines Statins. Körperliche Aktivität ist ein zentraler Punkt in der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und im Besonderen zeigt Gehtraining eine hohe Effektivität für die Reduktion von CI-Symptomen (2,44).

Zu den allgemeinen Therapieansätzen gehören:

1.1.9.1 Raucherentwöhnung

Zahlreiche Daten sprechen für die Vorteile einer Raucherentwöhnung in Bezug auf die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität. Im Besonderen profitieren Patient*innen mit zerebrovaskulären Erkrankungen und pAVK von der Entwöhnung (35).

Auch schränkt die Fortsetzung des Rauchens eine Verbesserung beim schmerzfreien Gehen ein, welche sonst durch ein Trainingsprogramm erreicht werden könnte (45).

1.1.9.2 Lipidsenker

Erhöhte Plasmawerte des LDL-Cholesterins sind kausal für eine Atherosklerose, daher vermindert eine Reduktion des LDL-Spiegels kardiovaskuläre Events. Umgekehrt ist ein niedriges HDL assoziiert mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, jedoch führt die Steigerung des HDL nicht zu einem verringerten Risiko. Aufgrund dessen sollten alle Patient*innen mit einer pAVK ihr LDL-Cholesterin auf unter 55mg/dL oder auf die Hälfte des Ausgangswertes reduzieren, wenn dieser zwischen 70 und 135mg/dL liegt (46,47).

In großen randomisierten kontrollierten Studien mit pAVK Patient*innen zeigte sich, dass eine Therapie mit Statinen das Gesamtrisiko von kardiovaskulären Events signifikant

verringert. Auch fand man in mehreren kleinen Studien heraus, dass eine lipidsenkende Therapie die Gesamtgehstrecke und die schmerzfreie Gehstrecke verbessern kann (48).

1.1.9.3 Antihypertensive Therapie

Für Patient*innen mit einer pAVK ist eine blutdrucksenkende Therapie vom Vorteil, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Laut der European Society of Hypertension Leitlinie ist ein Blutdruck von <140/90mmHg empfohlen. Ausgenommen sind hierbei Patient*innen mit Diabetes, für die ein diastolischer Blutdruck von ≤ 85 mmHg als sicher gilt. Diuretika, Beta-Blocker, Calcium Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACEIs) und Angiotensin-Rezeptor Blocker (ARBs) sind alle geeignet für eine antihypertensive Therapie, sowohl als Monotherapie als auch in verschiedenen Kombinationen. Obwohl es keinen Beweis für einen Vorteil einzelner antihypertensiver Wirkstoffe gibt, kann der Einsatz von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Blockern das Risiko von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen senken. ACEIs und ARBs sind zusätzlich auf die Sekundärprävention bei Patient*innen mit chronischer-Gliedmaßen-bedrohender Ischämie (CLTI) geeignet um kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität zu senken (35,49).

1.1.9.4 Antithrombotische Therapie

Eine Thrombozytenaggregationstherapie mit Aspirin oder Clopidogrel ist bei symptomatischen pAVK-Patient*innen empfohlen um das Risiko eines Myokardinfarktes, Insultes und vaskulären Todes zu reduzieren. Zu den symptomatischen Patient*innen zählen alle Patient*innen mit Claudicatio intermittens, ischämischen Ruheschmerzen, oder trophischen Läsionen und Patient*innen mit vorheriger Revaskularisierung der unteren Extremität. Die Dosis von Aspirin scheint auch entscheidend zu sein, da bei 75-150mg der beste Effekt mit einer Verringerung von vaskulären Ereignissen von 32% gezeigt werden konnte (50).

Auch konnte in einer Studie der Vorteil von Clopidogrel im Vergleich zu Aspirin in Bezug auf die Verringerung des kardiovaskulären Risikos und der Blutungsereignisse nachgewiesen werden (51).

Zwei weitere Studien untersuchten die Wirksamkeit von Aspirin bei subklinischer bzw. asymptomatischer pAVK bei einer generellen Population bzw. in einer Population mit diabetischen Patient*innen. Hier konnte kein Vorteil einer Therapie mit dem Wirkstoff Aspirin gefunden werden (52,53).

1.1.9.5 Gehtraining

Bei Patient*innen mit einer CI ist ein Gehtraining effektiv, um Symptome zu lindern, sowie die Lebensqualität zu erhöhen. Ein weiterer Effekt ist die Steigerung der maximalen Gehstrecke. Ein beaufsichtigtes Training erweist sich als effektiver als unbeaufsichtigtes (35).

Auch können andere Aktivitäten wie Radfahren, Krafttraining oder Ergometrie durchgeführt werden, wenn ein Gehtraining nicht möglich ist, da auch diese zu einer Verbesserung der Klinik führen (54).

1.1.9.6 Interventionelle und operative Revaskularisation

Während eine medikamentöse Therapie für das Management milder Symptome der pAVK eine Option darstellt, bleibt die Revaskularisation das Mittel der Wahl bei der Progression der Krankheit bis hin zur Extremitätenischämie. Grundsätzlich stellt die Revaskularisation eine Technik zur Wiederherstellung des Blutflusses in obstruierten Blutgefäßen dar, die sowohl chirurgisch als auch minimalinvasiv durch interventionelle Techniken endovaskulär durchgeführt werden kann. Obwohl die offene Operation lange Zeit als Goldstandard galt, entwickelte sich die endovaskuläre Technik über die Jahre immer weiter und wird heute oftmals auch bei komplexen Läsionen als „First-Line“ Therapie angesehen. Trotz des Fortschrittes muss beachtet werden, dass eine interventionelle bzw. operative Therapie keine Alternative zur medikamentösen Behandlung darstellt, sondern eine medikamentöse Therapie in jedem Fall zur Steigerung der Offenheitsraten nach einer Revaskularisation vonnöten ist (30).

Endovaskuläre Optionen beinhalten die perkutane transluminale Ballonangioplastie mit oder ohne Stentimplantation. Sowohl die Ballonkatheter als auch die Stents können hierbei unbeschichtet oder mit einem Medikament beschichtet sein. Zudem finden auch Spezialverfahren wie die Atherektomie oder spezielle Ballonkatheter wie „cutting“ oder „scoring“ Ballons Anwendung.

Chirurgisch muss die Embolektomie bei akuten Verschlüssen erwähnt werden. Eine weitere Methode, die den Gefäßchirurgen zur Verfügung steht, ist die Bypass-Operation, in welcher der Verschluss mittels körpereigenem Gefäß (Vene) oder mittels Kunststoffbypass überbrückt wird. Sogar sogenannte Hybrideingriffe, also eine Kombination von chirurgischen und endovaskulären Verfahren gemeinsam kann in bestimmten Fällen indiziert sein (55).

1.1.10 Prognose

Patient*innen mit einer pAVK haben grundsätzlich eine erhöhte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität. Dies wird begründet durch die Tatsache, dass pAVK-Patient*innen gehäuft an anderen kardiovaskulären Krankheiten wie KHK oder zerebrovaskulären Erkrankungen leiden, wobei der zugrundeliegende Prozess, die Atherosklerose, bei diesen Krankheitsbildern derselbe ist.

Grundsätzlich gilt, dass ein erhöhter oder erniedrigter ABI mit einer gesteigerten Mortalität und Morbidität einhergeht, was somit auch asymptomatische pAVK-Erkrankte betrifft. Bei Personen mit einer CI kann man von einer Gesamtmortalität von 19% in vier Jahren ausgehen, im selben Zeitraum erleiden 7% einen nicht fatalen Myokardinfarkt und 5% einen ischämischen Stroke. Die Wahrscheinlichkeit eine Extremitätenischämie zu entwickeln, liegt bei 4% in 4 Jahren (6).

Betrachtet man jedoch Patient*innen mit einer kritischen Extremitätenischämie findet man hohe Mortalitätsraten. In einer Studie mit über 900 Patient*innen fand sich eine 1-Jahres Mortalitätsrate von 5,7% bei Patient*innen mit CI, 23,1% bei Patient*innen mit ischämischem Ruheschmerz und 28,7% bei Personen mit Gewebsverlust wie z.B.: Ulzerationen bzw. 23% bei denjenigen mit CLI (56).

Bei Patient*innen, die unter einem Diabetes mellitus und zusätzlich einer pAVK leiden zeigt sich eine noch schlechtere Prognose als bei Nichtdiabetikern. Hier sind sowohl Mortalitäts- als auch Amputationsraten deutlich erhöht (6).

Weiters haben pAVK-Patient*innen eine geringere Lebensqualität, vor allem durch den physischen Funktionsverlust. Auch die Inzidenz an depressiven Begleiterkrankungen scheint bei Personen mit pAVK erhöht zu sein (7).

1.2 Lipoprotein (a)

1.2.1 Struktur und Funktion

Humanes Lipoprotein (a) ist ein Makromolekülkomplex im Plasma, welches erstmalig 1963 beschrieben wurden. Seither konnte der physiologische Zweck des Partikels nicht geklärt werden. Es wurde jedoch entdeckt, dass eine Assoziation mit Atherosklerose, vor allem in Bezug auf die KHK, vorliegt. Lp(a) besteht aus einem LDL-Teilchen, das ApoB-100 enthält und einem Molekül eines großen, hoch polymorphen Glykoproteins namens Apo(a). Apo(a)

ist charakterisiert durch das Vorhandensein von schleifenartigen Strukturen, den sogenannten Kringeln. Kringel-Domänen sind Dreifach-Schleifenstrukturen, die durch drei interne Disulfidbindungen stabilisiert werden. Apo(a) wird von der Leber synthetisiert. Die beiden Komponenten von Lp(a) sind durch eine Disulfidbindung zwischen dem ApoB-100 des LDL-Teils und einer der Kringel-Domänen in Apo(a) kovalent miteinander verbunden. Es wird angenommen, dass sich Lp(a) an der Oberfläche der Hepatozyten-Zellmembran zusammensetzt (57).

Die Frage der Funktion des Moleküls ist bis heute nicht geklärt. Auch die stark variierenden Lp(a) Spiegel unter Individuen werfen bezüglich der Funktion Fragen auf. In einer Studie, die Personen mit einer „loss of funktion“ Mutation des codierenden Gens von Lp(a) untersuchten, fand man heraus, dass diese Veränderung im Genom keine Symptome oder Defizite für die Betroffenen mit sich brachte. Es konnte keine erhöhte Mortalität oder Morbidität festgestellt werden, daher kam man zum Schluss, dass Lp(a) keine funktionelle Bedeutung hat (58).

Andere Theorien, die auf in vitro Versuchen begründet sind, besagen, dass Lp(a) als Bindeglied zwischen dem Cholesterintransport und dem fibrinolytischen System dient und die Blutgerinnung modulieren könnte. Wiederum andere gehen von einer Funktion bei der Wundheilung und Gewebereparatur aus (57).

Schlussendlich muss auf weitere wissenschaftliche Erkenntnisse zur Klärung der Funktion gewartet werden.

1.2.2 Klinische Relevanz und Rolle in der Entstehung von Atherosklerose

Es wird angenommen, dass hohe Lp(a)-Konzentrationen die Atherosklerose über mindestens fünf Wege fördern(59):

- *Bindung an das Endothel und die extrazelluläre Matrix:* Nach dem Transfer aus dem Plasma in die Intima der Arterien, wird Lp(a) vermutlich stärker gehalten als LDL, weil es nicht nur durch Apo(a), sondern auch via Apolipoprotein B gebunden wird. In in vitro Versuchen bindet Lp(a) an verschiedene extrazelluläre Matrixproteine, darunter Fibrin und Defensine. Es ist wahrscheinlich, dass Defensine eine Brücke zwischen Lp(a) und der Extrazellulärmatrix herstellen. Dies wurde auch in Versuchen mit Mäusen bestätigt, welche bei mutiertem Apolipoprotein(a) eine verminderte

Rate an atherosklerotischen Läsionen zeigten, als Mäuse mit Wildtyp-Lp(a). Weiters wurde gezeigt, dass Lp(a) vor allem an Stellen mit mechanischen Verletzungen gebunden wird, an denen auch gehäuft eine Fibrinablagerung stattfindet (60).

- *Beeinträchtigung der Gefäßwände:* In einer Studie zeigte sich, dass hohe Lp(a) Werte mit einer selektiven Beeinträchtigung der gefäßerweiterten Kapazität assoziiert sind. Die mit erhöhten Lp(a)-Spiegeln einhergehende Beeinträchtigung der Dilatationsfähigkeit des Koronarkreislaufs könnte zur Pathogenese der Myokardischämie als Reaktion auf Auslösemechanismen beitragen, die rezeptorvermittelte Stimuli wie die Aktivierung des Sympathikus beinhalten (61).
- *Interaktion mit Monozyten:* Ein weiterer Mechanismus des Lp(a) ist die Interaktion mit Monozyten und Förderung derer Adhäsion sowie Migration (60). Auch fördert Lp(a) über einen hochaffinen Rezeptor, der die Bildung von Schaumzellen und die Ablagerung von Cholesterin begünstigt die Bildung von atherosklerotischen Plaques (62).
- *Oxidierete Phospholipide:* Diese sitzen auf Lp(a) und lösen über den Toll-like-Rezeptor-2- Weg Entzündungen aus. Durch diesen Mechanismus werden Entzündungen in den Arterienwänden verstärkt (63–65).
- *Proliferation der glatten Muskulatur:* Lp(a) fördert die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur durch indirekte Hemmung des Transforming Factor Beta, einem Inhibitor der Proliferation glatter Muskelzellen (59).

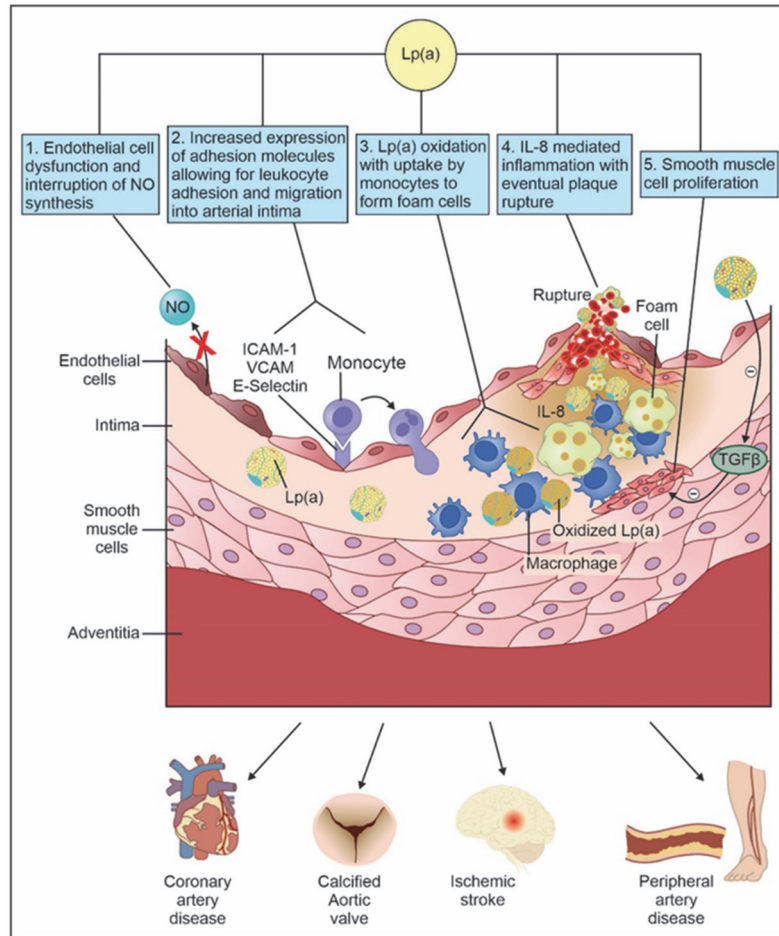


Abbildung 3: Pathogenese der Atherosklerose durch Lp(a)

Quelle: Pavlatos et al., 2024, S.4 (55)

Eine Bestimmung des Lp(a) ist für alle Individuen mit einem mittleren oder hohen kardiovaskulären Risiko empfohlen. Eine Wiederholung der Messung ist nur bei Therapie zur Evaluierung notwendig.

In einer Studie, die Patient*innen mit einer extrakoronaren Gefäßerkrankung untersuchte fand man eine starke Assoziation von erhöhtem Lp(a) und dem Auftreten einer extrakoronaren Gefäßerkrankung. Weiters hatten Proband*innen mit einem hohen Lp(a) eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit eine kritische Extremitätenischämie zu entwickeln. Auch fand man heraus, dass ein erhöhtes Lp(a) ein Risikofaktor für das Fortschreiten und die Komplikationen von extrakoronaren Gefäßerkrankungen darstellt (66).

Bei Personen mit Lp(a) ≥ 90 . Perzentile im Vergleich zu denen < 50 . Perzentile war die Wahrscheinlichkeit, dass im Krankenhaus eine pAVK diagnostiziert wurde, eine kritische Extremitätenischämie auftrat oder eine Amputation durchgeführt werden musste signifikant höher. Auch in weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Lp(a) nicht nur mit einer erhöhten

Prävalenz der pAVK assoziiert ist, sondern auch mit einem Anstieg der kritischen Extremitätenischämie und deren Komplikationen.

Obwohl die meisten Daten auf einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Lp(a) Spiegeln und pAVK hinweisen, konnte dies nicht in allen Studien nachgewiesen werden. Eine prospektive Kohortenstudie unter gesunden, männlichen Ärzten im Alter von 40-84 konnte keine statistische Signifikanz für die Entwicklung einer pAVK aufgrund erhöhter Lp(a) Werte nachweisen (59).

1.3 HDL

1.3.1 Struktur und Physiologie

Alle Lipoproteine sind einander im Aufbau ähnlich, da sie im Zentrum vor allem hydrophobe Lipide und in der Hülle amphiphile Lipidanteile sowie hydrophile Proteine besitzen. Die Proteinanteile werden als sogenannte Apolipoproteine bezeichnet und fungieren zur besseren Löslichkeit im Blut. Auch dienen sie als Liganden an Rezeptoren der Zellen. Eingeteilt werden Lipoproteine historisch nach ihrer Dichte, obwohl sie sich auch in anderen Eigenschaften unterscheiden (67).

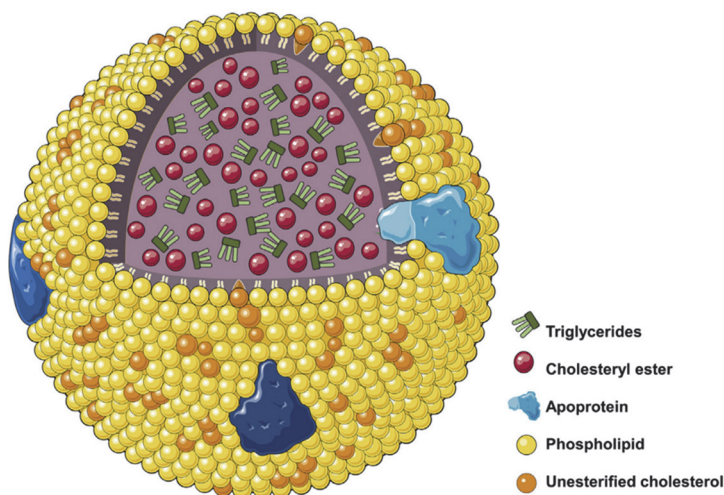


Abbildung 4: Aufbau des HDL

Quelle: Nazir et al., 2020, S.96 (68)

Die high density Lipoproteine wurden erstmals Ende der 1940er Jahre entdeckt und als die kleinsten und dichtesten Lipoproteine beschrieben (69).

HDL wird größtenteils in der Leber synthetisiert und anschließend als Vorstufe (discoidales HDL) in das Blut abgegeben. Diese Vorstufen sind im Grunde aus Apolipoprotein AI, AII, freiem Cholesterin und Phospholipiden aufgebaut.

Apolipoprotein AI ist besonders als Ligand für den ABCA1 Transporter von Bedeutung, welcher die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase aktiviert. Dieses Enzym verestert wiederum freies Cholesterin mit einer Fettsäure. Dieser Komplex wird durch HDL-Vorstufen aufgenommen und an die Leber transportiert (67,70).

1.3.2 Klinische Bedeutung

Durch multiple Studien konnte gezeigt werden, dass niedrige Spiegel an HDL mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sowie einer erhöhten Mortalität verbunden sind. Der protektive Effekt des HDL wird meist darauf zurückgeführt, dass das Lipoprotein überschüssiges Cholesterin aus peripheren Geweben zurück an die Leber transportiert. Neben diesem wichtigen Mechanismus scheint HDL auch entzündungshemmende Eigenschaften sowie antioxidative und antithrombotische Eigenschaften zu besitzen. All diese Effekte scheinen atheroprotektiv zu wirken.

Andererseits zeigen mehrere Studien, dass ein hoher oder gar sehr hoher HDL-Spiegel im Blut nicht unbedingt mit einem niedrigen kardiovaskulären Risiko einhergeht. Bei Personen mit äußerst hohem HDL zeigte sich teilweise sogar ein erhöhtes Risiko. Grundsätzlich gibt es jedoch noch keine Erklärung für diese Ergebnisse (71). Auch konnte in einer Studie, in der durch ein Medikament der HDL-C Spiegel beinahe isoliert erhöht wurde, kein Nachweis für eine Reduktion in kardiovaskulären Ereignissen erbracht werden (72).

Es besteht daher eine starke inverse Assoziation zwischen Plasma HDL-C und dem kardiovaskulären Risiko, jedoch gibt es gegenwärtig keine Beweise, dass ein hoher HDL-C Spiegel die Rate an kardiovaskulären Ereignissen reduziert (73).

2. Material und Methoden

In dieser retrospektiven Querschnittsanalyse werden die verblindeten Daten von 2677 Patient*innen, die an der klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden, untersucht.

Eingeschlossen wurden in diese Studie alle Patient*innen mit einer diagnostizierten lower extremity arterial disease (LEAD) und der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme für

die endovaskuläre Intervention im Zeitraum von 2002-2020. Selbstverständlich wurden nur jene Patient*innen eingeschlossen, bei welchen ein vollständiges Labor inklusive der Lipidparameter, Lipoprotein(a) und HDL, vorlagen. Diese Parameter durften maximal acht Tage vor einem endovaskulären Eingriff bestimmt worden sein. Die erwähnten Lipoproteine wurden mittels Serum Röhrchen in einer Routine Laboruntersuchung gemessen.

Dementsprechend wurden all jene Patient*innen exkludiert, bei denen keine endovaskuläre Intervention indiziert war, bei denen keine Laborparameter zur Verfügung standen, oder die Laborparameter mehr als acht Tage vor der Intervention zurücklagen.

Alle eingeschlossenen Patient*innen wurden schließlich in Gruppe mit CLI oder eine ohne CLI zugeteilt. CLI wiederum wurde nach den neuesten Leitlinien als LEAD mit ischämischem Ruheschmerz, mit oder ohne Gewebsverlust oder Infektion, nach der Fontaine Klassifikation Stadium III oder IV definiert.

Das Screening der Patient*innen wurde 2022 mittels Medizinischem Dokumentations- und Kommunikationsnetz Steiermark (MEDOCS) durchgeführt. Dieses Netzwerk ist im Bundesland Steiermark in Österreich im Einsatz, um elektronische Gesundheitsdaten aus allen öffentlichen steirischen Krankenhäusern und Krankenhausverbänden zur Verfügung zu stellen. Mithilfe dieses Programmes wurden die demografischen Daten, klinischen Parameter, Komorbiditäten und Laborbefunde der Patient*innen erfasst sowie analysiert.

An der klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz wurden mit den Patient*innen eine genaue Anamnese durchgeführt. Des Weiteren wurden eine klinische Untersuchung und der Knöchel-Arm-Index erhoben sowie ein Duplex-Ultraschall durchgeführt und eine Blutprobe entnommen.

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics. Qualitative Variablen werden mit Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Standardabweichung oder Median und Interquartilsbereich beschrieben. Lp(a) und HDL wurden mittels univariante und multivariante Regressionsanalysen untersucht, um ihre Beziehung zum Endpunkt CLI zu bestimmen. Ein p-Wert von unter 5% wurde als signifikant betrachtet und zusammen mit der Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervallen für die Auswertung verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Eigenschaften der Untersuchungspopulation

In die vorliegende Untersuchung wurde 2677 Proband*innen eingeschlossen. Aus dieser Population waren 1659 Personen und somit 62% männlich und 1018 Personen weiblich, was 38% entspricht. Das mediane Alter der Gruppe war 69 mit einem Interquartalsabstand (IQR) von 61-78 Jahren.

Die weiteren Merkmale (vgl. Tabelle 5) befassen sich mit der Begleitmedikation, Vorkommen von Risikofaktoren wie Rauchen und Komorbiditäten. Der Großteil der Studienpopulation wurde mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt. Davon erhielten 1861 Patient*innen (69,5%) Thrombo-ASS und 785 Patient*innen Clopidogrel. Circa die Hälfte (50,5%) der Patient*innen waren bereits mit einem Statin versorgt. Von der teilnehmenden Gruppe gaben 1534 Teilnehmer*innen (57,6%) an, zu rauchen und 1488 Personen (55,9%) waren übergewichtig.

Es zeigte sich auch, dass 271 Proband*innen und somit ein an einem insulin-dependend-diabetes-mellitus (IDDM) litt und 540 Personen und somit ca. ein Fünftel an einem non-insulin-dependend-diabetes-mellitus (NIDDM) erkrankt sind.

Zusätzlich wurden auch diverse Laboruntersuchungen getätigt, in denen unter anderem die Serumspiegel von Lp(a) und HDL der Patient*innen bestimmt wurden. Der Mediane Wert des HDL betrug 50mg/dl mit einer IQR von 40-62mg/dl und einer Range von 4,0-144mg/dl. Beim Lp(a) zeigten 1741 Patient*innen (65%) einen Wert >5mg/dl, hingegen nur 936 Proband*innen (35%) einen Wert geringer als 5mg/dl.

Die Lp(a)/HDL-Ratio aller vorhandenen Werte ergab im Median ,35 mit einem IQR von ,13 bis ,99 und einer Range von ,03-6,67.

Tabelle 5: Eigenschaften der Studienpopulation für Lp(a)/HDL-Ratio

Eigenschaft	Median (IQR) n (%)
Alter (Jahre)	69(61-78)
Männliches Geschlecht	1659(62,0%)
Weibliches Geschlecht	1018(38,0%)
Aspirin	1861(69,5%)
Clopidogrel	785(29,3%)
Statine	1351(50,5%)
Nikotin	1534(42,4%)
Diabetes (IDDM&NIDDM)	811(30,5%)
Lp(a)>5 (mg/dl)	1741(65%)
HDL (mg/dl)	50(40,0-62,0)
Lp(a)/HDL-Ratio	,35 (,13-,99)
Ln(Lp(a)/HDL-Ratio)	-1,05(-2,08- -,01)

3.2 Kritische Extremitätenischämie

Zunächst wurde die Korrelation zwischen den ermittelten Faktoren und der kritischen Extremitätenischämie (CLI) mit Hilfe einer univariaten Regressionsanalyse untersucht (Tabelle 6).

Die Analyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen CLI und Alter ($p < 0,001$), männlichem Geschlecht ($p < 0,001$), Diabetes Mellitus (NIDDM) ($p < 0,001$) und Lp(a) ($p = 0,028$). Keine signifikante Korrelation bestand zwischen CLI und HDL ($p = 0,205$).

Die Analyse der Korrelation zwischen Lp(a)/HDL-Ratio und CLI ergab sich keine Signifikanz.

Tabelle 6: Univariate Regressionsanalyse CLI

	Sign.	OR (95%Confidenzintervall)
Alter	<0,001	1,055 (1,044-1,066)
Männliches Geschlecht	<0,001	1,46 (1,18-1,79)
Diabetes Mellitus (NIDDM)	<0,001	0,61 (0,46-0,81)
Lp(a)	0,028	1,28 (1,03-1,60)
HDL	0,205	0,996 (0,990-1,002)
Ln(Lp(a)/HDL-Ratio	0,118	1,072 (0,982-1,171)

Zur weiteren Auswertung wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, in welcher die signifikanten Merkmale Alter und DM untersucht wurden (Tabelle 7). Die multivariate Regressionsanalyse wurde nicht für das Verhältnis von Lp(a) und HDL durchgeführt, weil dieses in der univariaten Analyse keine Signifikanz zeigte.

Die multivariate Regressionsanalyse zeigte eine statistische Signifikanz für Alter ($p < 0,001$) und DM ($< 0,001$).

Tabelle 7: Multivariate Regressionsanalyse CLI

	Sign.	OR (95% Konfidenzintervall)
Alter	$p < 0,001$	1,043 (1,023-1,064)
Diabetes mellitus	$P < 0,001$,362 (,208-,631)

4. Diskussion

In der durchgeführten Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob die Lp(a)/HDL-Ratio als prognostischer Marker für eine Progression der pAVK mit dem Endpunkt einer kritischen Extremitätenischämie dienen kann. Hierzu wurden Daten von über 2600 Proband*innen ausgewertet. In der statistischen Auswertung konnte wie erwartet ein Zusammenhang zwischen CLI und Alter beschrieben werden. Dies könnte durch die steigende Prävalenz der pAVK mit höherem Alter erklärt werden, welche auch in den beiden Studien von Fowkes et al. und Zemaitis et al. beschrieben wird (4,5). Dies beschreibt auch Armstrong et al. indem er höheres Alter als Risikofaktor für eine CLI anführt (32). Ebenfalls konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem männlichen Geschlecht und CLI nachgewiesen werden. Hierbei müssen die bisher gesammelten Erkenntnisse differenziert betrachtet werden. Die Studie von Allison et al. beschreibt, dass die Prävalenz insgesamt bei Männern höher ist als bei Frauen. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass die geschlechterspezifische Prävalenz je nach Alter und Ethnie variiert (74). Auch scheint es laut Fowkes et al. zusätzlich geschlechterspezifische Prävalenzunterschiede je nach Einkommen zu geben (10). Auch Diabetes mellitus zeigte eine signifikante Korrelation zur CLI. Dieser Zusammenhang war zu erwarten, da Diabetes einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung der pAVK als auch für das Fortschreiten bis hin zur CLI darstellt. Dies wird auch in der Publikation von Armstrong et al. angeführt (32). Schlussendlich zeigte auch Lp(a) einen signifikanten Zusammenhang zur CLI wie man es laut der Studie von Bellomo et al. erwartet hätte. Hier wird nämlich sowohl eine höhere pAVK-Prävalenz als auch ein häufigeres Auftreten von CLI bei erhöhten Lp(a) Werten beschrieben (66).

Erwähnenswert ist auch die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel sowie die von Statinen. Während fast alle Studienteilnehmer eine Thrombozytenaggregationshemmung erhielten (98,8%), nahmen nur 50,5% der Patient*innen ein Statin ein. Jedoch wird diese Medikamentenklasse laut neuesten ESC-Leitlinien allen Patient*innen als Sekundärprophylaxe mit pAVK empfohlen (47).

Im Gegensatz dazu, war es in dieser Studie nicht möglich zu zeigen, dass zwischen dem Verhältnis von Lp(a) und HDL in Bezug auf die CLI eine signifikante Korrelation besteht. Somit ist diese Ratio als prognostischer Marker nicht geeignet.

Die Hypothese schien vor Beginn der Arbeit plausibel, wohl auch weil zwischen einem erhöhten Lp(a) Spiegel und dem Fortschreiten der pAVK ein Zusammenhang besteht. Dies

wird in der Arbeit von Bellomo et al. beschrieben (66). Auch beim HDL könnte ein indirekter Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der pAVK bzw. dem Auftreten von Spät-komplikationen gesehen werden. Zu beachten ist hier jedoch, dass sich bei sehr hohen HDL-Werten die atheroprotektiven Effekte umkehren können. So wird es in der Arbeit von Güleç et al. geschildert (71). Daher wäre es denkbar, dass sehr hohe HDL-Werte das Fortschreiten der pAVK begünstigen könnten. Allerdings verliert die Ratio in diesen Bereichen ihre Aussagekraft, was möglicherweise auch zur Falsifikation der ursprünglichen Forschungsfrage beigetragen hat.

In einer Studie von Ridker et al. wird wiedergegeben, dass die Ratio von gesamtem Cholesterin und HDL-Cholesterin einer der besten prognostischen Ratios für eine pAVK darstellt (26). Da nach intensiver Literaturrecherche keine Studien gefunden werden konnten, welche sich mit der gleichen Ratio beschäftigten, ist ein Vergleich mit anderen Untersuchungen nicht möglich.

Betrachtet man die Patient*innen Anzahl der Studie, so erkennt man mit 2677 eingeschlossenen Personen eine große Stichprobe. In Bezug auf die Geschlechterverteilung muss man bei dieser Untersuchung Schwächen einräumen, da in der Studie das Geschlechterverhältnis nicht ausgeglichen war. In der Untersuchungspopulation wurden 1659 Männer und lediglich 1018 Frauen eingeschlossen, womit mehr als 1,6-mal so viele Männer repräsentiert waren. Dies könnte daran liegen, dass die pAVK generell häufiger bei Männern, als bei Frauen auftritt. Trotzdem bedeutet dies, dass die Ergebnisse dieser Arbeit nicht in gleichem Maße für Frauen aussagekräftig sind.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit liegt im verwendeten Studiendesign, der retrospektiven Querschnittsstudie. Diese Art von Studie weist im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden, wie randomisiert kontrollierten Studien, mehrere Nachteile auf. Sessler et al. beschreibt beispielsweise die eingeschränkte Qualität der Aufzeichnungen, da die meisten Systeme für klinische oder administrative Zwecke und nicht für Forschungszwecke konzipiert wurden. Potenzielle Störfaktoren bzw. „Confounder“ können zwar bekannt sein, sind jedoch nicht in den klinischen Aufzeichnungen enthalten. Dies erschwert die genaue Bestimmung, in welchem Ausmaß Störfaktoren die Forschungsergebnisse beeinflussen (75).

Die Ergebnisse der Studie sprechen dafür, dass die untersuchte Ratio nicht in den klinischen Alltag integriert werden sollten, da kein Nutzen für die Patient*innen besteht. Möglicherweise sind noch weitere Studien notwendig, um auszuschließen, dass die Ratio bei sehr

hohen HDL-Werten falsche Ergebnisse in Bezug auf das Fortschreiten der pAVK liefert. Die Qualität der Untersuchung könnte durch die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie erhöht werden. Auch könnten in weiteren Untersuchungen mehr Frauen in die Studien eingeschlossen werden, um das Geschlechterverhältnis auszugleichen.

Literaturverzeichnis

1. Krawisz AK, Raja A, Secemsky EA. Femoral-Popliteal Peripheral Artery Disease: From Symptom Presentation to Management and Treatment Controversies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;65:15–22.
2. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ANGIOLOGIE, Dr. H. Lawall, Prof. Dr. P. Huppert, Prof Dr.G. Rümenapf. S3-LEITLINIE ZUR DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DER PERIPHEREN ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT [Internet]. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ANGIOLOGIE GESELLSCHAFT FÜR GEFÄßMEDIZIN; 2015 Sep [zitiert 20. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/065-003.html>
3. Schumann R, Rieger J, Ludwig M. Akute periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Med Klin.* Juni 2007;102(6):457–71.
4. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* März 2017;14(3):156–70.
5. Zemaitis MR, Boll JM, Dreyer MA. Peripheral Arterial Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 20. Juni 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/>
6. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 1. Dezember 2015;140(24):1798–802.
7. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru DA, Liew A, u. a. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol* [Internet]. Juni 2018 [zitiert 20. Juni 2022];37(4). Verfügbar unter: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R34Y2018N04A0327>
8. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States. *Circulation.* 10. August 2004;110(6):738–43.
9. Smith SC, Milani RV, Arnett DK, Crouse JR, McDermott MM, Ridker PM, u. a. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. *Circulation.* Juni 2004;109(21):2613–6.
10. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, u. a. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet.* 19. Oktober 2013;382(9901):1329–40.
11. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 10. Februar 1998;97(5):425–8.
12. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-Reactive Protein Induces Human Peripheral Blood Monocytes to Synthesize Tissue Factor. *Blood.* 15. Juli 1993;82(2):513–20.
13. Creager MA, Lüscher TF, null null, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and Vascular Disease. *Circulation.* 23. September 2003;108(12):1527–32.
14. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR, u. a. UKPDS 59: Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral Vascular Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1. Mai 2002;25(5):894–9.
15. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, u. a. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus. *Circulation.* Dezember 2015;132(25):2424–47.
16. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 7. März 2006;47(5):921–9.

17. Diehm N, Schmidli J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, u. a. Chapter III: Management of cardiovascular risk factors and medical therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. Dezember 2011;42 Suppl 2:S33-42.
18. L L, Df M, Jp P. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart Br Card Soc* [Internet]. März 2014 [zitiert 13. Juni 2023];100(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl903n011d.han.medunigraz.at/23922053/>
19. V A, Mh C, Jo D, Jd K, Pm R, A F. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* [Internet]. 6. Juni 2006 [zitiert 13. Juni 2023];113(22). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl903n011d.han.medunigraz.at/16735675/>
20. Jt P, Rm G. Continued smoking and the results of vascular reconstruction. *Br J Surg* [Internet]. August 1994 [zitiert 23. Oktober 2024];81(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g1d79.han.medunigraz.at/7953377/>
21. Jm M, Rb D, H S, Wf W. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* [Internet]. 7. Januar 1997 [zitiert 23. Oktober 2024];96(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g1d79.han.medunigraz.at/9236415/>
22. Fudim M, Hopley CW, Huang Z, Kavanagh S, Rockhold FW, Baumgartner I, u. a. Association of Hypertension and Arterial Blood Pressure on Limb and Cardiovascular Outcomes in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. September 2020;13(9):e006512.
23. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol*. Juni 2014;21(6):704–11.
24. Cantin B, Moorjani S, Dagenais GR, Lupien PJ. Lipoprotein(a) distribution in a French Canadian population and its relation to intermittent claudication (the Québec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol*. 15. Juni 1995;75(17):1224–8.
25. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson PWF. Intermittent Claudication. *Circulation*. Juli 1997;96(1):44–9.
26. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 16. Mai 2001;285(19):2481–5.
27. Lin DSH, Lo HY, Yu AL, Lee JK, Chien KL. Mortality risk in patients with underweight or obesity with peripheral artery disease: a meta-analysis including 5,735,578 individuals. *Int J Obes*. August 2022;46(8):1425–34.
28. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Semin Interv Radiol*. Dezember 2014;31(4):378–88.
29. Herold G, Herausgeber. *Innere Medizin 2018: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold; 2018. 1002 S.
30. Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunonemi BM. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review. *Curr Probl Cardiol*. 1. November 2022;47(11):101082.
31. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 24. April 2015;116(9):1509–26.
32. Armstrong EJ, Armstrong DG. Critical limb ischemia. *Vasc Med Lond Engl*. April 2021;26(2):228–31.
33. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral

arterial disease: a critical review. *Am J Med.* Januar 2002;112(1):49–57.

34. 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.

35. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [zitiert 11. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/9/763/4095038?login=false>

36. Sontheimer DL. Peripheral vascular disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 1. Juni 2006;73(11):1971–6.

37. Brueseke TJ, Macrino S, Miller JJ. Lack of lower extremity hair not a predictor for peripheral arterial disease. *Arch Dermatol.* Dezember 2009;145(12):1456–7.

38. Chan KA, Junia A. Lower extremity peripheral artery disease: a basic approach. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2. März 2020;81(3):1–9.

39. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, u. a. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* August 2015;241(2):507–32.

40. Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, Koutagiari I, Tousoulis D. Diagnostic modalities in peripheral artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* April 2018;39:68–76.

41. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 28. Januar 2009;301(4):415–24.

42. Healy DA, Boyle EM, Clarke Moloney M, Hodnett PA, Scanlon T, Grace PA, u. a. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography in diabetic patients with infra-genicular peripheral arterial disease: systematic review. *Int J Surg Lond Engl.* 2013;11(3):228–32.

43. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 1. Januar 2007;45(1):S5–67.

44. Ratchford EV. Medical management of claudication. *J Vasc Surg.* 1. Juli 2017;66(1):275–80.

45. Optimizing supervised exercise therapy for patients with intermittent claudication - PubMed [Internet]. [zitiert 19. April 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20692797/>

46. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, u. a. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 1. August 2016;37(29):2315–81.

47. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, u. a. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 29. September 2024;45(36):3538–700.

48. Aung PP, Maxwell H, Jepson RG, Price J, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 17. Oktober 2007;2007(4):CD000123.
49. Tsioufis C, Andrikou I, Siasos G, Filis K, Tousoulis D. Anti-hypertensive treatment in peripheral artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* April 2018;39:35–42.
50. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 1. Januar 2002;324(7329):71.
51. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 16. November 1996 [zitiert 18. Mai 2024];348(9038). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90s3062c.han.medunigraz.at/8918275/>
52. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, u. a. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 16. Oktober 2008;337:a1840.
53. Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Leng GC, Pell ACH, u. a. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA.* 3. März 2010;303(9):841–8.
54. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJP, Hunink MGM, Teijink JAW, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 4. Juli 2014;(7):CD009638.
55. 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.
56. Cambou JP, Aboyans V, Constans J, Lacroix P, Dentans C, Bura A. Characteristics and Outcome of Patients Hospitalised for Lower Extremity Peripheral Artery Disease in France: The COPART Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1. Mai 2010;39(5):577–85.
57. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 1. August 2016;57(8):1339–59.
58. Lim ET, Würtz P, Havulinna AS, Palta P, Tukiainen T, Rehnström K, u. a. Distribution and Medical Impact of Loss-of-Function Variants in the Finnish Founder Population. *PLOS Genet.* 31. Juli 2014;10(7):e1004494.
59. Pavlatos N, Kalra DK. The Role of Lipoprotein(a) in Peripheral Artery Disease. *Biomedicines.* Juni 2024;12(6):1229.
60. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, u. a. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 1. Dezember 2010;31(23):2844–53.
61. V S, M H, J M, A B, Am Z. Lipoprotein(a) selectively impairs receptor-mediated endothelial vasodilator function of the human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Oktober 1997 [zitiert 4. Juli 2024];30(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90t50183.han.medunigraz.at/9316520/>
62. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages - PubMed [Internet]. [zitiert 4. Juli 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90t50183.han.medunigraz.at/1825665/>

63. Lca S, Khm P, Rm H, Sl V, J K, Jg S, u. a. Potent lipoprotein(a) lowering following apolipoprotein(a) antisense treatment reduces the pro-inflammatory activation of circulating monocytes in patients with elevated lipoprotein(a). *Eur Heart J* [Internet]. 21. Juni 2020 [zitiert 4. Juli 2024];41(24). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90t501be.han.medunigraz.at/32268367/>
64. Ra van D, F K, A R, G L, Pp H, A P, u. a. Differential expression of oxidation-specific epitopes and apolipoprotein(a) in progressing and ruptured human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *J Lipid Res* [Internet]. Dezember 2012 [zitiert 4. Juli 2024];53(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90t501be.han.medunigraz.at/22969153/>
65. Fm van der V, S B, J K, C Y, J V den B, Jd van B, u. a. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation* [Internet]. 23. August 2016 [zitiert 4. Juli 2024];134(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90t501be.han.medunigraz.at/27496857/>
66. Bellomo TR, Liu Y, Gilliland TC, Miksenas H, Haidermota S, Wong M, u. a. Associations between lipoprotein(a), oxidized phospholipids, and extra-coronary vascular disease. *J Lipid Res*. 26. Juni 2024;100585.
67. Lipide und Lipidstoffwechsel - Kurzlehrbuch Biochemie - ClinicalKey Student [Internet]. [zitiert 7. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978343741784900004X#highlight-3>
68. Nazir S, Jankowski V, Bender G, Zewinger S, Rye KA, van der Vorst EPC. Interaction between high-density lipoproteins and inflammation: Function matters more than concentration! *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:94–119.
69. Rye KA. High density lipoprotein structure, function, and metabolism: a new Thematic Series. *J Lipid Res*. August 2013;54(8):2031–3.
70. Lund-Katz S, Phillips MC. High Density Lipoprotein Structure–Function and Role in Reverse Cholesterol Transport. *Subcell Biochem*. 2010;51:183–227.
71. Güleç' 'Sadi, Erol' 'Cetin. High-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease [Internet]. [zitiert 7. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/high-density-lipoprotein-cholesterol-and-risk-of-cardiovascular-disease>
72. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, u. a. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 29. November 2012;367(22):2089–99.
73. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, u. a. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 1. Januar 2020;41(1):111–88.
74. Ma A, E H, Jo D, Rd L, Ab N, Rr F, u. a. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med* [Internet]. April 2007 [zitiert 23. Oktober 2024];32(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g1e5b.han.medunigraz.at/17383564/>
75. Sessler DI, Imrey PB. *Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error*. *Anesth Analg*. Oktober 2015;121(4):1034–42.