

**Diplomarbeit**

**Periphere Embolie der Extremitätenarterien bei  
Vorhofflimmerarrhythmie - eine Kohortenanalyse**

eingereicht von  
**Stefan Wiltschnigg**

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin, Abteilung Angiologie**

unter der Anleitung von  
Priv. Doz. Dr. Franz Hafner

Graz, 12.01.2018

## 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, am 12.01.2018

Stefan Wiltschnigg eh.

## Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer dieser Diplomarbeit Priv. Doz. Dr. Franz Hafner, der mir jederzeit mit Unterstützung in Form von Anleitung, Rat und Tat, sowie Verbesserungsvorschlägen in allen Belangen zur Seite stand.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Insbesondere bei meinen Eltern, die mich während meines ganzen Studiums unterstützt haben. Ohne Ihre Hilfe wäre dieses Studium nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Freundin Anna bedanken, die mir die letzten Jahre jederzeit mit einem offenen Ohr, sowie Rat und Tat zur Seite stand. Bei meiner Diplomarbeit unterstützte Sie mich vor allem bei der Suche nach den richtigen Formulierungen.

Dank gilt auch meinem guten Freund Andreas Prenner, er hat mir jedes Mal geholfen, wenn es darum ging einen freien Arbeitsplatz für die Datenauswertung am Klinikum zu suchen, sowie bei vielen anderen Fragen.

# Zusammenfassung

## **Einleitung:**

Die Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) ist eine passagere oder permanente Rhythmusstörung des Herzens mit ungeordneter Tätigkeit der Herzvorhöfe. Diese Rhythmusstörung prädisponiert zur Bildung intracardialer Thromben mit dem Risiko eines embolischen Schlaganfalls. Es sind jedoch auch Embolien in jegliche andere periphere Arterien möglich. Im Bereich der Extremitätenarterien führen solche Embolien häufig zum Bild einer kritischen Extremitätenischämie. Im Rahmen dieser Untersuchung soll die Häufigkeit von peripheren Embolien im Rahmen der VHFA als Ursache einer kritischen Extremitätenischämie erfasst werden.

## **Material und Methoden:**

Mittels einer retrospektiven Datenanalyse wurden alle Konsiliarbefunde der angiologischen Abteilung des Universitätsklinikum Graz zwischen März 2013 und Dezember 2015 durchsucht. Bei allen bestätigten Fällen von kritischer Extremitätenischämie wurden die klinische Symptomatik, Dauer der Beschwerden, kardiovaskuläres Risikoprofil, Therapie, Outcome und Laborbefunde ausgewertet. Anschließend erfolgte ein Vergleich zwischen den beiden Geschlechtern sowie zwischen Patientinnen und Patienten mit- und ohne bestehender VHFA.

## **Ergebnisse:**

Das untersuchte Kollektiv setzt sich aus 60 Patientinnen und Patienten (37 weiblich, 23 männlich) mit einem medianen Alter von 79,0 (68,5; 87,0) Jahren zusammen. Bei 31 (51,7%) Patientinnen und Patienten lag eine VHFA vor. Hauptsymptome der untersuchten Fälle mit kritischer Extremitätenischämie waren: Schmerz distal der Läsion (90%), Abkühlung der betroffenen Extremität (90%) und Pulslosigkeit (76,7%).

Insgesamt waren 25% Raucher (37,9% ohne bestehender VHFA und 12,0% mit VHFA,  $p = 0,025$ ). Hinsichtlich klinischer Symptomatik war eine rezente Claudicatio mit 9 (31,0%) Fällen im Kollektiv ohne VHFA häufiger vorliegend als im Kollektiv mit VHFA mit nur einem (3,2%) Fall ( $p=0.004$ ). Ebenso war eine vorbestehende Claudicatio mit 7 (24,1%) Betroffenen ausschließlich im Kollektiv ohne VHFA zu erheben, hingegen in keinem Fall (0%) mit bestehender VHFA

**Diskussion:**

Es zeigte sich, dass eine Claudicatio Intermittens (CI) signifikant häufiger bei Patientinnen und Patienten ohne bestehender VHFA vorkommt, was sich auf die Art der Entstehung der kritischen Extremitätenischämie zurückführen lässt.

Des Weiteren waren signifikant mehr RaucherInnen unter den Patientinnen und Patienten ohne VHFA. Infolgedessen kann Rauchen, wie bereits in mehreren Studien gezeigt, als Hauptrisikofaktor für eine kritische Extremitätenischämie ohne zugrundeliegende VHFA bestätigt werden.

Bei Patientinnen und Patienten mit VHFA wurde eine gefäßchirurgische Therapie deutlich häufiger durchgeführt als eine endovaskuläre Rekanalisation. Ohne bestehende VHFA war die Wahl der Therapieform ausgeglichen.

# Abstract

## **Introduction:**

Atrial fibrillation (AF) is a continuous or permanent arrhythmia of the heart with disorganized activity of the atria. This rhythmic disorder predisposes to the formation of intracardiac thrombi with the risk of embolic stroke. Such embolisms can also occur in every other peripheral artery. In the region of the limb arteries, such embolisms frequently lead to a critical limb ischemia (CLI). In this study, we evaluated the frequency of peripheral embolism related to AF as a cause for critical limb ischemia.

## **Material and Methods:**

With a retrospective data analysis, all consultation reports of the Angiological Department of the University Hospital of Graz between March 2013 and December 2015 were examined. In all confirmed cases of CLI, the clinical symptoms, duration of symptoms, cardiovascular risk-profile, treatment, outcome and laboratory findings were evaluated. This was followed by a comparison between sex categories, and between patients with and without existing AF.

## **Results:**

The patient population consisted of 60 patients (37 female, 23 male) with a median age of 79,0 (68,5;87,0) years. AF was present in 31 (51,7%) cases. The main symptoms of patients with CLI were pain distal to the lesion in 90%, cooling of the affected limb (90%) and pulselessness (76,7%). Twenty-five percent of the patients were smokers (37,9% without AF and 12,0% with history of AF,  $p=0,025$ ). Regarding clinical symptoms, new onset of intermittent claudication (CI) was present in 9 (31%) patients without present AF, whereas this symptom was reported in 1 case with AF ( $p = 0,004$ ). Furthermore, history of intermittent claudication was exclusively present in 7 (24.1%) patients without atrial fibrillation.

## **Discussion:**

We observed, that CI occurs significantly more frequently in patients without AF. This could be attributed to the nature of the development of the CLI.

Furthermore, there were significantly more smokers among the patients without AF. As already shown in several studies, smoking could be confirmed as the main risk factor for CLI in patients without AF.

In patients with present AF, vascular surgery was performed much more frequently than endovascular recanalization techniques. In cases of CLI without underlying AF, the choice of therapy was balanced.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Danksagung.....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	6
Inhaltsverzeichnis.....	8
Abkürzungen.....	10
1. Grundlagen.....	11
1.1. Vorhofflimmern.....	11
1.1.1. Epidemiologie.....	11
1.1.2. Ätiologie.....	11
1.1.3. Pathogenese.....	11
1.1.4. EKG.....	12
1.1.5. Verlaufsformen.....	12
1.1.6. Symptome.....	12
1.1.7. Komplikationen.....	12
1.1.8. Abschätzung des Risikos für Schlaganfall und Thromboembolien.....	13
1.1.8.1. CHADS <sub>2</sub> —Score.....	13
1.1.8.2. CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score.....	14
1.1.9. Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation.....	15
1.2. Akuter arterieller Verschluss.....	16
1.2.1. Definition.....	16
1.2.2. Epidemiologie.....	16
1.2.3. Ätiologie.....	17
1.2.4. Lokalisation.....	17
1.2.5. Klinik.....	17
1.2.6. Komplikationen.....	17
1.2.7. Einteilung.....	18
1.2.8. Diagnostik.....	18
1.2.9. Therapie.....	18
1.2.10. Prognose.....	19
1.3. pAVK.....	19
1.3.1. Allgemeines.....	19
1.3.2. Pathogenese.....	20
1.3.3. Symptome.....	20

1.3.4.	Klinische Diagnostik.....	21
1.3.5.	Nichtinvasive Diagnostik .....	21
1.3.6.	Therapie .....	22
1.3.6.1.	Endovaskuläre Therapie.....	22
1.3.6.1.1.	Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) .....	22
1.3.6.1.2.	Stentimplantation .....	23
1.3.6.1.3.	Lokale Katheterlyse und AspirationseMBOLektomie .....	23
1.3.6.2.	Chirurgische Therapie .....	24
1.3.6.2.1.	Embolektomie .....	24
1.3.6.2.2.	Thrombendarteriektomie.....	24
1.3.6.2.3.	Bypass.....	25
1.3.6.3.	Wahl der Therapie.....	25
2.	Fragestellung.....	26
3.	Methoden.....	26
3.1.	Statistische Auswertung.....	27
4.	Ergebnisse .....	28
4.1.	Beschreibung der Studienpopulation.....	28
4.2.	Geschlechtervergleich.....	29
4.2.1.	Klinische Untersuchung/Anamnese .....	29
4.2.2.	Risikofaktoren und Scores zur Risikostratifizierung.....	30
4.3.	VHFA.....	32
4.3.1.	Risikoprofil.....	32
4.3.2.	Klinische Untersuchung/Anamnese .....	34
4.3.3.	Bestehende Medikation .....	35
4.3.4.	Therapie und Outcome .....	37
4.3.5.	Laborparameter .....	38
5.	Diskussion.....	40
5.1.	Klinische Symptomatik.....	41
5.2.	Der Einfluss von Zigarettenrauchen auf akute Extremitätenischämie.....	43
5.3.	Wahl des Therapieverfahrens .....	44
5.4.	Zusammenfassung.....	46
6.	Literaturverzeichnis.....	47

# Abkürzungen

A.	Arteria
AF	atrial fibrillation
art. Hypertonie	arterielle Hypertonie
CI	Claudicatio Intermittens
CLI	critical limb ischemia
CT	Computertomographie
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Echokardiogramm
INR	International Normalized Ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
NINS	Niereninsuffizienz
OAK	orale Antikoagulation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PMT	perkutane mechanische Thrombektomie
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
ESC	European Society of Cardiology

# 1. Grundlagen

## 1.1. Vorhofflimmern

Die Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen.(1) Diese Erkrankung ist charakterisiert durch schnelle und unregelmäßige Kontraktionen des Vorhofs.

### 1.1.1. Epidemiologie

Die Prävalenz der VHFA beträgt 0,95%. Abhängig vom Alter steigt die Prävalenz von 0,1% bei Personen unter 55 Jahren bis auf 9% im Alter von 80 Jahren oder älter. Männer erkranken mit 1,1% häufiger an VHFA als Frauen mit 0,8%. Durch die immer älter werdende Population ist damit zu rechnen, dass die Anzahl der Erkrankten weiter zunimmt.(1)

### 1.1.2. Ätiologie

Die VHFA kann idiopathischer Ursache sein, oder sekundär durch andere Erkrankungen bedingt sein. Als sekundäre Ursache kommen kardiale Erkrankungen wie z.B. Mitralklappenkrankheiten, koronare Herzkrankheit (KHK), Kardiomyopathien, Myo-/Perikarditis, Herzoperationen oder extrakardiale Ursachen wie z.B. Arterielle Hypertonie, Lungenembolie, Hyperthyreose, alkoholtoxisch oder medikamentös-toxisch bedingt in Frage.(1)

### 1.1.3. Pathogenese

Repetitive spontane Entladungen von Zellen des linken Atriums führen zu multiplen ungeordneten kreisenden Erregungsfronten über den Vorhöfen. Diese Erregungsfronten können mit einer Frequenz von 350 – 600 Schlägen pro Minute keine, hämodynamisch wirksame Kontraktionen bilden. Dadurch vermindert sich auch das Herzzeitvolumen um bis zu 40% bei bereits vorgeschädigtem Herzen. Durch den AV-Knoten wird nur ein Teil der Vorhoferregungen in das Kammermyokard weitergeleitet. Durch die unregelmäßigen Kammerkontraktionen kommt es jedoch zu starken Schwankungen des Schlagvolumens.(1)

#### 1.1.4. EKG

Durch die unkontrollierte Vorhoferregung ist im EKG keine geordnete Vorhofwelle (p-Welle) erkennbar. Die Vorhofwellen sind völlig unregelmäßig, eine Frequenz dieser lässt sich aus dem EKG nicht ableiten, liegt aber im Normalfall bei 300/min. Die Vorhoferregungen werden aufgrund der hohen Frequenz nur unregelmäßig über den AV-Knoten in die Kammern übergeleitet, dadurch zeigt sich im EKG zusätzlich eine absolute Arrhythmie.(2)

#### 1.1.5. Verlaufsformen

Man unterscheidet zwischen 5 Formen:

- Erste (ev. einmalige) Episode
- Paroxysmal: Konvertiert meist innerhalb von 48h, aber spätestens nach 7 Tagen wieder zu einem Sinusrhythmus.
- Persistierend: Länger als 7 Tage anhaltend
- Lange anhaltend persistierend: Mindestens 1 Jahr vorliegend vor der Entscheidung zur Durchführung einer frequenzregulierenden Therapie
- Permanent: Therapieresistent

(3)

#### 1.1.6. Symptome

Herzklopfen, Schwindelgefühl, Synkopen, Dyspnoe, Angstgefühl, Polyurie oder unregelmäßiger Puls sind typische Symptome bei betroffenen Patientinnen und Patienten. Die VHFA kann aber auch völlig symptomlos sein.(1)

#### 1.1.7. Komplikationen

Im Zuge der VHFA kann es aufgrund der geänderten Strömungsverhältnisse zur Bildung von Thromben im linken Vorhof (zumeist im Herzohr) kommen. Diese Thromben können in das arterielle Gefäßsystem verschleppt werden und so im Sinne einer kardialen Embolie zu Verschlüssen und Ischämien im nachgeschalteten arteriellen Stromgebiet führen. 20% aller ischämisch bedingten Schlaganfälle entstehen durch Thromben/Embolien im Rahmen einer VHFA (1). Diese Embolien sind jedoch nicht auf das zerebrale Gefäßsystem beschränkt, sondern können in allen Stromgebieten auftreten und abhängig von der Größe des Thrombus sowohl kleinere als auch größere Arterien verschließen. Im Falle der

Extremitäten sind Embolien im Bereich der Beine häufiger als an den Armen und können abhängig von der Größe des Thrombus zu Verschlüssen ab der Aortenbifurkation bis in die kleinsten Unterschenkelarterien führen. Nachdem es sich um ein akutes Ereignis handelt und in der Regel keine wesentlichen Kollateralgefäße vorliegen, führen solche Gefäßverschlüsse zu einer kompletten bzw. inkompletten Extremitätenischämie mit Ruheschmerz und motorischen sowie sensiblen Defiziten.

Das größte Risiko für Embolien entsteht bei persistierender oder permanenter VHFA, vor allem beim Vorhandensein von zusätzlichen Risikofaktoren.(1)

Zu den wichtigsten Risikofaktoren, welche bei VHFA-Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Embolie- und Schlaganfallrisiko vergesellschaftet sind, zählen: fortgeschrittenes Alter (> 75 Jahre), frühere Schlaganfälle, Herzinsuffizienz, Herzklappenersatz, Mitralstenose, arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus.(1)

#### 1.1.8. Abschätzung des Risikos für Schlaganfall und Thromboembolien

Zur Beurteilung des Schlaganfallrisikos werden verschiedene Scores angewendet. Zwei häufig verwendete und auch in den „Guidelines for the management of atrial fibrillation“(3) angeführte Scores sind der CHADS<sub>2</sub>- und die Erweiterung, der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score.

##### 1.1.8.1. CHADS<sub>2</sub>—Score

Der CHADS<sub>2</sub>-Score ist ein Hilfsmittel zur Erfassung des Schlaganfallrisikos von Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmerarrhythmie. Die Buchstaben bei CHADS<sub>2</sub> stehen für cardiac failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes und stroke. Zur Risikoabschätzung wird bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz (Cardiac failure) Hypertonie (Hypertension), Alter über 75 Jahre (Age) oder Diabetes Mellitus (Diabetes) je ein Punkt vergeben, und bei stattgehabtem Schlaganfall bzw. einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA, Stroke) werden zwei Punkte vergeben (Siehe Tabelle 1).(4) Der Zusammenhang zwischen dem CHADS<sub>2</sub>-Score und dem Schlaganfallrisiko konnte unter anderem in einer amerikanischen Studie mit 1733 Patientinnen und Patienten bestätigt werden.(5) Bei Patientinnen oder Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score ≥ 2 wird eine orale Antikoagulation

(OAK) empfohlen. Bei 0 Punkten besteht ein niedriges-, bei 1-2 Punkten ein moderates-, und bei über 2 Punkten ein hohes Schlaganfallrisiko.(4)

Tabelle 1: CHADS<sub>2</sub>-Score

<b>Risicfactor</b>	<b>Risikofaktor</b>	<b>Punkte</b>
<b>C</b> Cardiac failure	Herzinsuffizienz	1
<b>H</b> Hypertension	Hypertonie	1
<b>A</b> Age ≥ 75 Years	Alter ≥ 75 Jahre	1
<b>D</b> Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b> Stroke/TIA	Schlaganfall/TIA	2
<b>Maximale Punkteanzahl</b>		<b>6</b>

#### 1.1.8.2. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score

Da das Risiko für einen Schlaganfall in Abhängigkeit der vorliegenden Risikofaktoren kontinuierlich steigt, wird in den Guidelines zum Management der VHFA der European Society of Cardiology (ESC) von 2010 und 2016 die Einteilung in niedriges-, mittleres- und hohes Risiko nicht mehr verwendet.(4) Außerdem wurde der CHADS<sub>2</sub>-Score auf 6 Risikofaktoren zum CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score erweitert (siehe Tabelle 2).(4) Das Alter wird bei dieser Erweiterung mit 1 Punkt zwischen 65 und 74 Jahren und mit 2 Punkten über 74 Jahren gewichtet. Zusätzlich wurden das Vorhandensein einer Gefäßerkrankung und das weibliche Geschlecht als Risikofaktoren definiert und im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score berücksichtigt. Es wird empfohlen, bei Männern ab einem Score von 1 und bei Frauen, wenn sie einen Score von 2 oder mehr erreichen eine OAK einzuleiten. Das bedeutet, dass auch Patientinnen oder Patienten mit nur einem Risikofaktor, bzw. einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 1 (bzw. 2 bei Frauen) von einer OAK profitieren können, und die Einleitung dieser individuell entschieden werden muss.(3)

Tabelle 2: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score

<b>Riskfactor</b>	<b>Risikofaktor</b>	<b>Punkte</b>
<b>C</b> Cardiac failure	Herzinsuffizienz	1
<b>H</b> Hypertension	Hypertonie	1
<b>A<sub>2</sub></b> Age ≥ 75 Years	Alter ≥ 75 Jahre	2
<b>D</b> Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b> Stroke/TIA/Thromb-Embolism	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
<b>V</b> Vascular disease	Gefäßerkrankung	1
<b>A</b> Age 65 – 74	Alter 65 – 74 Jahre	1
<b>Sc</b> Sex category (female)	Weibliches Geschlecht	1
<b>Maximale Punkteanzahl</b>		<b>9</b>

### 1.1.9. Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation

Bei der Entscheidung ob eine OAK bei einem Patienten oder einer Patientin begonnen werden soll, muss das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, mit dem Risiko einer schweren Blutung unter OAK abgewogen werden.

2010 wurde der HAS-BLED-Score erstmals publiziert. Mit diesem Score soll die Abschätzung des Blutungsrisikos unter OAK erleichtert werden. Die Buchstaben HAS-BLED stehen für die einzelnen Risikofaktoren Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio (INR), Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly (Siehe Tabelle 3).(6) Da sich die Risikofaktoren für Schlaganfälle und die Risikofaktoren für schwere Blutungen zum Teil überschneiden (z.B. höheres Alter) wird in den aktuellen Leitlinien der ESC zum Management der VHFA betont, dass ein hoher Blutungsrisiko-Score das Einleiten einer OAK nicht verhindern sollte. Stattdessen sollten behandelbare Risikofaktoren identifiziert, und wenn möglich behandelt werden.(3)

Tabelle 3: HAS-BLED-Score

<b>Risicfactors</b>	<b>Risikofaktoren</b>	<b>Punkte</b>
<b>H</b> Hypertension	Hypertonie	1
<b>A</b> Abnormal renal-/liverfunction (1P each)	Abnormale Nieren-/Leberfunktion (jeweils 1P)	1-2
<b>S</b> Stroke	Schlaganfall	1
<b>B</b> Bleeding history or predisposition	Blutungsrisiko/Prädisposition	1
<b>L</b> Labile INR	Labile INR	1
<b>E</b> Elderly ( > 65)	Älter (> 65 Jahre)	1
<b>D</b> Drugs/alcohol (1P each)	Medikamente/Alkoholkonsum (jeweils 1P)	1-2
<b>Maximale Punkteanzahl</b>		<b>9</b>

## 1.2. Akuter arterieller Verschluss

### 1.2.1. Definition

Von einem akuten arteriellen Verschluss spricht man bei einem Verschluss der arteriellen Strombahn, von embolischer- oder lokal thrombotischer Genese. Wird der erforderliche Ruhebedarf des zu versorgenden Gebiets unterschritten, spricht man von einer akut kritischen Ischämie. Mit akut wird eine Dauer von unter 14 Tagen bezeichnet.(7)

### 1.2.2. Epidemiologie

Die Inzidenz der akuten Extremitätenischämie beträgt 10/100.000/Jahr (8). Die akute Extremitätenischämie wird definiert durch einen plötzlichen Beginn von Symptomen einer Extremitätenischämie innerhalb von 2 Wochen (9). Eine kritische Extremitätenischämie kommt mit einer Inzidenz von 22/100 000/Jahr vor. Diese kritische Extremitätenischämie wird definiert durch das Vorhandensein eines Ruheschmerzes oder von ischämischer Hautläsionen in Form von Ulzerationen oder Gangrän.(9)

### 1.2.3. Ätiologie

Den Großteil (70%) machen akute Verschlüsse mit embolischer Genese aus. Davon sind 90% kardialen Ursprungs, und 10% arterioarterielle Embolien. Paradoxe Embolien (über ein offenes Foramen Ovale) sind sehr selten. 20% sind thrombotische Verschlüsse, Ursachen dafür können sein: Plaqueruptur, Verschluss eines Aneurysmas, lokal thrombotisch-toxische Gefäßschädigung, Thrombozythämie, Hyperkoagulabilitätssyndrom und thrombotische Verschlüsse nach revaskularisierenden Eingriffen.(7)

### 1.2.4. Lokalisation

Vorwiegend betroffen sind Gefäßverzweigungen oder physiologische Engstellen. Bei den unteren Extremitäten sind mit absteigender Häufigkeit, folgende Lokalisationen am häufigsten betroffen: Femoralisbifurkation – Iliakalbifurkation – Aortenbifurkation – A. Poplitea – tibiofibuläre Achse. Thrombotische Verschlüsse sind hauptsächlich im femoropoplitealen Bereich lokalisiert.(7)

### 1.2.5. Klinik

Die Klinik wird geprägt durch die Minderdurchblutung, Muskelischämie und die ischämische Nervenschädigung. Im englischsprachigen Bereich werden die Symptome mit den „6 P's“ beschrieben: Pain (Schmerz), Pulslessness (Pulslosigkeit), Paleness (Kälte), Paresthesia (Fehlempfindungen), Paralysis (Lähmungen) und Prostration (Schock). Das Ausmaß der Symptomatik ist abhängig von der Dauer der Ischämie, der individuellen Ischämietoleranz und dem Ausmaß der bereits vorhandenen Kollateralisierung.(7)

### 1.2.6. Komplikationen

Vor allem bei spätem Behandlungsbeginn (>12h) besteht eine erhöhte Gefahr für die Entwicklung eines Schocks. Dieser kommt durch die erhöhte Nachlast, die Einschwemmung toxischer Substanzen und den Gewebsuntergang zustande. Nach erfolgter Therapie kann es zu einem Kompartmentsyndrom oder einem Reperfusionstrauma mit metabolischer Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Myoglobinurie bis zum akuten Nierenversagen kommen.(7)

### 1.2.7. Einteilung

Der akute arterielle Verschluss kann in 3 Schweregrade nach Rutherford eingeteilt werden. Kategorie I bedeutet, das betroffenen Gebiet ist nicht akut gefährdet. Bei Kat. II liegt schon eine akute Gefährdung vor, wobei man zwischen IIa mit grenzkompenziertem und IIb mit akut gefährdetem Zustand unterscheidet. Bei Kat. III ist das betroffenen Gebiet irreversibel geschädigt.(7)

### 1.2.8. Diagnostik

Am wichtigsten ist, dass bei einem akuten arteriellen Verschluss nicht zu viel Zeit durch übermäßige Diagnostik verloren geht, um der Patientin oder dem Patienten möglichst schnell eine suffiziente Therapie zukommen zu lassen.

Bei der Anamnese sollte der Beginn der Beschwerden, eine eventuell vorbestehende Claudicatio Intermittens (CI) und das Vorhandensein von assoziierten Krankheiten erfragt werden. Weiters sollten die 6 P's abgefragt werden.

Die nichtinvasive Gefäßabklärung umfasst eine unmittelbare cw-Doppler-Sonographie der distalen Unterschenkelarterien, um die Strömungssignale und den Perfusionsdruck zu beurteilen. Mittels der farb-codierten Duplexsonographie kann die Lokalisation des Gefäßverschlusses, sowie die Ausdehnung und zugrundeliegende Pathologie rasch erfasst werden. In unklaren Fällen kann eine weiterführende nichtinvasive bildgebende Diagnostik mittels CT-Angiographie oder MR-Angiographie eingesetzt werden. Die Indikation zur invasiven Gefäßdarstellung mittels digitaler Subtraktionsangiographie wird in der Regel nur bei gleichzeitiger Indikation zur endovaskulären Therapie gestellt.(7)

### 1.2.9. Therapie

Die Therapieoptionen bei akuten arteriellen Gefäßverschlüssen werden zusammen mit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) unter 1.4.6 behandelt.

### 1.2.10. Prognose

Im französischen COPART-Register wurden 940 Patientinnen und Patienten mit pAVK rekrutiert. Davon präsentierten sich 9,3% mit einer akuten Extremitätenischämie, die 1-jahres-Mortalität betrug 23%.<sup>(10)</sup>

Die Haupttodesursache von Patientinnen und Patienten mit pAVK/akutem arteriellen Verschluss ist mit 64% der kardiovaskuläre Tod. Häufig liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz (NINS), VHFA, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, DM, positive Nikotinanamnese oder Adipositas (BMI > 30kg/m<sup>2</sup>) vor.<sup>(10)</sup>

## 1.3. pAVK

Die pAVK ist eine stenosierende Gefäßerkrankung der unteren Extremitäten. Im angelsächsischen umfasst die „peripheral artery disease“, Stenosen oder Verschlüsse der Aorta oder der Extremitätenarterien.<sup>(7)</sup> Die ESC geht noch einen Schritt weiter und führt in den letzten Guidelines von 2017 zu „Peripheral Arterial Diseases“ nicht nur die pAVK an, sondern behandelt im Zuge der peripheral arterial diseases auch atherosklerotische Gefäßerkrankungen der extrakraniellen Halsarterien, Mesenterialarterien und Nierenarterien. Die eigentliche pAVK im Bereich der Beinarterien wird hier unter der Abkürzung „LEAD“ – lower extremity artery disease behandelt. <sup>(11)</sup>

### 1.3.1. Allgemeines

Atherosklerose ist die führende Ursache für eine pAVK bei Patientinnen und Patienten über 40 Jahren. Andere Ursachen sind: Thrombosen, Embolien, Vaskulitiden, fibromuskuläre Dysplasie, Entrapment Syndrom, zystische Adventitiadegeneration oder Traumata. Die Prävalenz einer pAVK steigt mit dem Alter an und ist zwischen 60 und 80 Jahren am höchsten. Außerdem ist die Prävalenz bei Patientinnen und Patienten mit Atherosklerose der Koronararterien oder cerebralen Arterien deutlich erhöht. Weitere Risikofaktoren, welche für das Auftreten einer pAVK prädisponieren sind Diabetes Mellitus (DM), Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Hyperhomocysteinämie, sowie chronischer Tabakkonsum.<sup>(12)</sup>

### 1.3.2. Pathogenese

Atherosklerotische Stenosen und Verschlüsse findet man in den meisten Fällen in großen und mittelgroßen Gefäßen. Atherosklerotische Plaques sind gekennzeichnet durch Kalziumablagerungen, Verdünnung der Intima Media, Spaltung der Membrana Elastica Interna und Thromben, welche sich aus Thrombozyten und Fibrin zusammensetzen.(12)

Mit 80-90% sind die Arterien des femoralen- und poplitealen Stromgebietes am häufigsten betroffen, gefolgt von weiter distal liegenden Gefäßen mit 40-50%, und an dritter Stelle liegen die Aorta Abdominalis zusammen mit den inguinalen Arterien mit 30% der Patientinnen und Patienten.(12)

Atherosklerotische Läsionen entstehen gehäuft an Gefäßverzweigungen. Dort liegen physiologisch Strömungsturbulenzen vor und es wirken verstärkte Scherkräfte auf die Tunica Intima. Die Manifestation der Gefäßläsionen ist stark abhängig von den zugrundeliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei älteren Patientinnen und Patienten mit DM sind häufig weiter distal gelegene Gefäße betroffen. Im Gegensatz hierzu finden sich bei jüngeren Patientinnen und Patienten, vor allem mit Rauchen als Risikofaktor, atherosklerotische Gefäßveränderungen im Bereich der Beckenarterien, im Leistenbereich sowie im Bereich der Oberschenkelarterien. (12)

### 1.3.3. Symptome

Das am häufigsten zu beobachtende Symptom ist die CI. Diese „Schaufensterkrankheit“ ist gekennzeichnet durch belastungsabhängige Schmerzen, Taubheitsgefühl, Krämpfe oder ein starkes Gefühl der Muskelmüdigkeit. Der Begriff „Schaufensterkrankheit“ kommt daher, dass Patientinnen und Patienten nach kurzen Gehstrecken durch die Schmerzen zum Anhalten gezwungen werden und die Pausen zum Betrachten der Schaufensterauslagen nutzen. Die Symptome der CI machen sich immer distal der Stenose bemerkbar. Über 50% der pAVK PatientInnen und Patienten zeigen keine typische Symptomatik im Sinne einer Claudicatio intermittens, es ist hier jedoch häufig ein langsames oder beeinträchtigtes Gangmuster zu beobachten.(12)

Bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf kann es so weit kommen, dass die basale Versorgung des distal der Stenose gelegenen Gewebes nicht mehr ausreichend ist. Die Symptome äußern sich in diesem Stadium dann meist in Form von Ruheschmerz, kalten Füßen oder Taubheitsgefühl in Beinen oder Füßen. In der Regel verschlimmert sich die Symptomatik nachts beim flachen Liegen im Bett und bessert sich beim Tieflagern der Beine. Das lässt sich dadurch erklären, dass sich der hydrostatische Druck in den Beinen beim Tieflagern erhöht, und damit auch die Perfusion verbessert wird.(12)

Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung kann es bis zum persistierenden Ruheschmerz kommen.(12)

#### 1.3.4. Klinische Diagnostik

Der Pulsstatus kann abgeschwächte oder fehlende Pulse distal der Stenose zeigen. Mittels Auskultation können Strömungsgeräusche im Bereich der Obstruktion erfasst werden. Weitere Symptome sind Muskelatrophie, Verlust der Hautbehaarung, verdickte Zehennägel, glatte glänzende Haut, verminderte Hauttemperatur und Zyanose.

Liegt eine kritische Extremitätenischämie vor, kommt es zur Entwicklung von Ulzerationen und Gangrän. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer pAVK können sich durch das selbstständig durchgeführte ständige Tieflagern der Beine Ödeme an den Unterschenkel entwickeln. Eine ischämische Neuropathie kann sich durch Gefühlslosigkeit und abgeschwächte Reflexe präsentieren.(12)

#### 1.3.5. Nichtinvasive Diagnostik

Die Diagnose pAVK lässt sich oft schon durch die Anamnese und die physikalische Untersuchung vermuten. Eine objektive Einschätzung über das tatsächliche Vorliegen und die Schwere lässt sich durch nichtinvasive Diagnostik erreichen. Der arterielle Blutdruck in den Beinen kann mit einer pneumatischen Blutdruckmanschette, welche im Bereich des Sprunggelenks angebracht wird und einem Hand-Doppler-Gerät, um den Blutfluss an der A. dorsalis pedis bzw. A. tibialis post. zu detektieren, gemessen werden.(12)

Berechnet man den Quotienten aus dem systolischen Blutdruck am Knöchel und dem systolischen Blutdruck am Oberarm, erhält man den sogenannten Knöchel-

Arm-Index (ABI). Die Messung sollte immer an beiden Armen und Beinen durchgeführt werden. Zur Berechnung des ABI sollte dann der jeweils höhere Wert herangezogen werden, sollten sie verschieden sein.(13)

Physiologisch sollte der systolische Blutdruck am Knöchel ein wenig höher sein als am Oberarm, da es, je weiter nach distal vom Herzen eine Pulswelle wandert, zu einer Pulswellenverstärkung kommt. Es wird vermutet, dass es durch retrograd reflektierte Wellen zu einer gegenseitigen Verstärkung kommt.(13)

Bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine pAVK sollte der ABI die Untersuchung der 1. Wahl darstellen. Ein Quotient von  $\leq 0,9$  gilt als Grenzwert für das Vorliegen einer pAVK.(13)

### 1.3.6. Therapie

Bei der Therapie der pAVK unterscheidet man prinzipiell zwischen 2 großen Gruppen: Die endovaskuläre minimalinvasive Therapie und auf der anderen Seite die chirurgische bzw. operative Therapie.

#### 1.3.6.1. Endovaskuläre Therapie

Bereits 1964 wurde von Dotter und Judkins erstmals über die endovaskuläre Behandlung von arteriosklerotischen Läsionen berichtet.(14)

##### 1.3.6.1.1. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)

Die PTA ist eine gut etablierte Methode, welche die besten Erfolge bei kurzstreckigen Stenosen und Verschlüssen im iliako-femoro-poplitealen Stromgebiet zeigt.(15) Bei dieser Technik wird meist über die A. femoralis ein Katheter mittels Seldingertechnik in das Gefäßsystem der Patientin bzw. des Patienten eingeführt. Über diesen Katheter wird anschließend ein aufblasbarer Ballon unter Röntgenkontrolle im Bereich der Engstelle platziert und dort mit hohem Druck entfaltet. Dadurch wird die Engstelle „aufgedehnt“ und der Blutfluss wiederhergestellt. Der Vorteil dieses minimal invasiven Eingriffs ist, wie der Name schon sagt, die deutlich geringere Invasivität und damit einhergehend auch ein niedrigeres Komplikationsrisiko gegenüber einem konventionellen chirurgischen Vorgehen.

Die häufigste Komplikation endovaskulärer Therapieverfahren ist ein lokales Hämatom an der Einstichstelle (15).

Ein Nachteil gegenüber der chirurgischen Therapie ist die etwas schlechtere Langzeitprognose. 2 Jahre nach dem Eingriff ist die Reverschlussrate nach primär endovaskulärer Therapie höher als nach primär chirurgischen Therapie.(16)

#### 1.3.6.1.2. Stentimplantation

Die Implantation von Stents ist eine Weiterentwicklung der PTA. Dabei wird die Gefäßverengung zuerst wie bei einer PTA mit einem Ballon aufgedehnt. Anschließend wird ein sogenannter Stent, ein röhrenförmiger Drahtkäfig, an der zuvor aufgedehnten Stelle eingesetzt um eine neuerliche Verengung zu verhindern. Das Haupteinsatzgebiet für Stents, in Bezug auf Extremitätengefäße ist die aortoiliakale Region. Seit einiger Zeit werden auch medikamentenfreisetzende Stents (Drug eluting Stents) verwendet.(15) Dabei soll eine vermehrte Zellbildung im Bereich der Drahtmaschen des Stents durch zytostatisch wirksame Medikamente verhindert werden.

#### 1.3.6.1.3. Lokale Katheterlyse und Aspirationsembolektomie

Eine Alternative zur chirurgischen Thrombektomie bei frischen Verschlüssen stellen diese beiden Verfahren dar. Bei ersterem wird mittels Katheter direkt an die Stelle der Stenose ein Thrombolytikum appliziert, meist Urokinase oder gewebespezifischer Plasminogenaktivator. Der Vorteil gegenüber einer systemischen Lyse ist, dass durch die gezielte lokoregionäre Applikation des Wirkstoffes an den Thrombus eine geringere Menge des Fibrinolytikums nötig ist, und somit die systemische Wirkung, insbesondere das Blutungsrisiko, gegenüber der systemischen Lysetherapie deutlich geringer ist. Dennoch ist auch dieses Blutungsrisiko nicht zu vernachlässigen, weshalb Kontraindikationen wie z.B. ein rezentes zerebrales Geschehen oder rezente Operationen beachtet werden müssen.(15) Bei der Aspirationsembolektomie wird der Thrombus über den Katheter abgesaugt. Hierbei wird ein Katheter bis zum Thrombus vorgeschoben, und dieser anschließend über den Katheter abgesaugt.

Diese beide Verfahren werden in der Therapie (sub)akuter Gefäßverschlüsse auch kombiniert eingesetzt, außerdem besteht die zusätzliche Möglichkeit diese Verfahren mit einer PTA zu erweitern.(15)

Andere mechanische Verfahren bieten mittels motorbetriebenem Aspirationskatheter bzw. Thrombektomiekatheter den Vorteil, dass der Thrombus durch die rotierenden Anteile des Katheters fragmentiert wird und gleichzeitig über den Katheter abtransportiert wird.

Pharmakomechanische Verfahren kombinieren den Vorteil beider Methoden, wobei über den Katheter einerseits ein Fibrinolytikum lokal im Thrombusbereich appliziert wird und anschließend über die mechanische Komponente des Katheters der so „gelöste“ Thrombus leichter aspiriert werden kann.

### 1.3.6.2. Chirurgische Therapie

#### 1.3.6.2.1. Embolektomie

Das am häufigsten angewandte Verfahren bei akuten embolischen oder thrombotischen Gefäßverschlüssen ist die Embolektomie. Über einen Schnitt wird ein sogenannter Fogarty Katheter in die A. femoralis (untere Extremität) oder die A. brachialis (obere Extremität) eingebracht. An der Spitze dieses Katheters befindet sich ein aufblasbarer Ballon. Der Katheter wird nach proximal oder distal über den akut verschlossenen Gefäßanteil vorgeschoben. Anschließend wird der Ballon mit NaCl gefüllt und mitsamt dem Blutgerinnsel aus dem Gefäß gezogen.(17) Diese Methode eignet sich sehr gut für weiches thrombotisches Material. Stärkere Verkalkungen reduzieren die Erfolgsaussicht einer reinen Embolektomie mit Fogarty Katheter.

#### 1.3.6.2.2. Thrombendarteriektomie

Im Bereich der Extremitäten findet die Thrombendarteriektomie hauptsächlich im Bereich der Femoralisbifurkation Anwendung. Bei diesem Verfahren wird die betroffene Arterie im Rahmen einer gefäßchirurgischen Operation in Längsrichtung bis zur Lamina elastica interna oder externa eröffnet, und anschließend ausgeschält (desobliteriert). Das eröffnete Gefäß wird im Anschluss mittels Direktnaht oder einem alloplastischem (Dacron, PTFE) bzw. autologen

(Eigenvene) Patch rekonstruiert.(18) Dieses Verfahren wird vor allem bei atherosklerotisch vorgeschädigten Blutgefäßen mit Wandverkalkungen eingesetzt.

#### 1.3.6.2.3. Bypass

Um langstreckige Verschlüsse zu überbrücken, ist die Anlage eines Bypasses erforderlich. Dabei wird der verschlossene Gefäßabschnitt durch ein Gefäßinterponat umgangen. Das Gefäßinterponat wird proximal und distal der Obstruktion mit dem Gefäßsystem end-zu-seit anastomosiert, und bildet somit einen Umgehungsweg für das Blut. Als Materialien kommen je nach Lokalisation alloplastische- (Dacron, PTFE) oder autologe Materialien (körpereigene Venen) in Frage. Von den körpereigenen Venen wird am häufigsten die V. saphena magna verwendet. Bei der Verwendung körpereigener Venen ist wichtig, dass diese in die umgekehrte Richtung eingesetzt werden, da sie Klappen besitzen.(18)

Die Venen werden meistens im anatomischen Gefäßbett des ursprünglich verschlossenen Gefäßes eingesetzt. In selteneren Fällen, wie z.B. beim Crossover-Bypass können diese auch in extraanatomischer Lage eingesetzt werden. Für die Anastomose kommt meist ein nicht resorbierbares Nahtmaterial zum Einsatz.(18)

#### 1.3.6.3. Wahl der Therapie

Die Auswahl der Therapie bei akuten Gefäßverschlüssen ist unter anderem abhängig von der Lokalisation des Verschlusses, der individuellen Anatomie, der Dauer der Okklusion, Co-Morbiditäten und dem Eingriffsrisiko. Die lokale Thrombolyse kann zum Einsatz kommen, wenn kleine Gefäße betroffen sind die für den Embolektomiekatheter nicht erreichbar sind. Vorteil einer Thrombolyse ist eine langsame Reperfusion des unterversorgten Gewebes, und damit einhergehend ein geringeres Risiko für einen Reperfusionsschaden.(9)

Für embolische Ereignisse ist die alleinige pharmakologische Thrombolyse häufig nicht Mittel der ersten Wahl. Der Embolus besteht an seinem Ursprungsort meist schon längere Zeit bevor er über die Blutbahn in eine Extremitätenarterie geschwemmt wird. Dieses Material lässt sich daher im Vergleich zu rezenten thrombotischen Einlagerungen nicht so gut mit Thrombolytika auflösen.(9)

Die perkutane- AspirationseMBOLektomie und die mechanische Thrombektomie, eventuell in Kombination mit einer pharmakologischen Thrombolyse, bieten sich als Alternative zum gefäßchirurgischen Zugang an, wenn der Faktor Zeit eine wichtige Rolle spielt. Diese Verfahren können bei nativen Arterien, aber auch bei Bypässen eingesetzt werden.(9)

Bei Notfällen, mit Gefährdung der Extremität oder des Lebens der Patientin oder des Patienten wurde lange Zeit primär die gefäßchirurgische Operation bevorzugt. Im proximalen Bereich der unteren Extremitäten, insbesondere suprainguinal ist die chirurgische Therapie der endovaskulären nach wie vor überlegen. Bei infrainguinalen Läsionen, welche häufig einer Atherosklerose zugrunde liegen, kann jedoch die endovaskuläre Therapie gegenüber einem primär chirurgischen Therapieansatz wesentliche Vorteile bieten, da neben den rezente thrombotischen Einlagerungen auch atherosklerotische Plaques dargestellt werden können und im Zuge der endovaskulären Therapie nicht nur das rezente Material aspiriert wird, sondern auch eine Therapie der chronischen Läsionen im Rahmen der Atherosklerose möglich ist.(9)

## 2. Fragestellung

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist die Erfassung von Unterschieden der klinischen Symptomatik, verwendeten Therapie und Prognose einer kritischen Extremitätenischämie zwischen embolischen und thrombotischen Gefäßverschlüssen.

## 3. Methoden

Um die Anzahl stattgehabter Fälle einer kritischen Extremitätenischämie zu erfassen, wurde eine retrospektive Datenerhebung angestrebt.

Im März 2016 wurde das in der Diplomarbeit ausgewertete Patientengut durch eine automatisierte Stichwortsuche durch die IT-Abteilung der KAGES in der openMEDOCS Patientendatenbank der Klinischen Abteilung für Innere Medizin am Universitätsklinikum Graz ausgewählt. Hierzu wurden alle Konsiliarbefunde der Klinischen Abteilung für Angiologie zwischen 01.03.2013 und 31.12.2015 ausgewählt.

Folgende Stichwörter wurden im Rahmen der Fallsuche verwendet: „CLI“, „Embolie“, „inkomplette Extremitätenischämie“, „inkomplette Ischämie“, „komplette Ischämie“, „kritische Extremitätenischämie“, „subakute inkomplette Extremitätenischämie“, „subakute Ischämie“, „superakute Ischämie“, „Verschluss“.

Alle Arztbriefe der mittels Stichwortsuche der angiologischen Konsiliarbefunde erfassten Fälle wurden ausgehoben und hinsichtlich der Diagnose einer kritischen Extremitätenischämie bzw. Embolie evaluiert. Bei Bestätigung der Diagnose erfolgte der Einschluss in das Studienkollektiv, wobei Daten betreffend klinische Symptomatik, Dauer der Beschwerden, kardiovaskuläres Risikoprofil, Therapie und Outcome in einer Excel-Datei eingetragen wurden. Entsprechende Laborbefunde zum Zeitraum der Diagnose des Gefäßverschlusses wurden ebenfalls automatisiert über Medocs erhoben und in die Excel-Liste des Studienkollektivs eingefügt.

Für die retrospektive Datenanalyse wurde ein Antrag auf Bewilligung bei der Ethikkommission eingereicht. Das positive Ethikvotum wurde am 22.2.2016 ausgestellt.

### 3.1. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 22. Die Verteilung der Häufigkeiten einzelner Parameter wird mittels deskriptiver Statistik angegeben. Sämtliche Häufigkeiten werden in Prozent der Gesamtzahl angegeben. Die Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test erhoben. Die Angabe normalverteilter Werte erfolgt durch Mittelwert und Standardabweichung. Nichtparametrische Daten werden als Median und Interquartil-Verteilung (25. und 75. Perzentile) angegeben.

Mittelwerte einzelner Parameter zwischen Männern und Frauen wurden bei gegebener Normalverteilung mittels Student's t-Test berechnet. Im Falle nichtparametrischer Verteilung wurde das Mann-Whitney U-Testverfahren angewendet. Häufigkeitsunterschiede einzelner Parameter wurden mittels Chi Square Test ermittelt, wobei eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert von  $<0,05$  angenommen wurde.

Tabellen wurden mit Microsoft Word und Excel erstellt

## 4. Ergebnisse

Diese Suche in den Patientinnen- und Patientendokumenten ergab insgesamt 287 Treffer. Davon wurden 71 aufgrund von mehrfachen Einträgen ausgeschlossen. 119 weitere Patientinnen und Patienten wurden aufgrund anderer Diagnosen, welche nicht mit einer kritischen Extremitätenischämie in Zusammenhang stehen, ausgeschlossen. Weitere 33 Patientinnen und Patienten hatten zwar Erkrankungen der Extremitätenarterien, stellten jedoch keine akuten Ereignisse dar. 3 Patientinnen und Patienten wurden aufgrund unvollständiger Anamnese ausgeschlossen.

Schließlich blieben 60 Patientinnen und Patienten für die statistische Datenauswertung übrig.

### 4.1. Beschreibung der Studienpopulation

Das Patientinnen- und Patientenkollektiv hat ein mittleres Alter von (median (25%; 75%)) 79,0 (68,5; 87,0) Jahre. Das Kollektiv teilt sich in 37 (61,7%) weibliche Patientinnen und 23 (38,3%) männliche Patienten auf. 31 Patientinnen und Patienten (51,7) litten unter einer VHFA, bei den verbleibenden 29 Patientinnen und Patienten (48,3%) konnte in den vorliegenden Befunden kein Nachweis einer VHFA erbracht werden. Es wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben, wobei in 48 Fällen (80,0%) eine arterielle Hypertonie vorlag. Weitere Risikofaktoren waren positive Nikotinanamnese (25,0%), Diabetes mellitus (31,7%) und Übergewicht (41,7%). Weitere Details zur Studienpopulation siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Demographische Parameter der Studienpopulation

n = 60	n (%) / mean ± SD
Alter (Jahre)	79 (68,5; 87)
Gewicht (kg)	69,9 ± 14,9
BMI <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	25,5 ± 4,6
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	23 (38,3)
Weiblich	37 (61,7)
<b>VHFA</b>	
Ja	31 (51,7)
Nein	29 (48,3)
<b>Risikofaktoren</b>	
pos. Nikotinanamnese	15 (25,0)
Hypertonie	48 (80,0)
Diabetes Mellitus	19 (31,7)
Übergewicht <sup>2</sup> (n=49)	25 (41,7)

Erklärung:

<sup>1</sup> Body-Mass-Index

<sup>2</sup> Übergewicht: BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>

## 4.2. Geschlechtervergleich

Die 37 (61,7%) weiblichen Patientinnen und 23 (38,3%) männlichen Patienten wurden in Bezug auf Klinik und Risikofaktoren, inklusive CHADS- CHADSVASC- und HASBLED-Score verglichen.

### 4.2.1. Klinische Untersuchung/Anamnese

Die klinische Leitsymptomatik der im Rahmen dieser Untersuchung eingeschlossen Patientinnen und Patienten war eine Abkühlung der Extremität (90,0%) mit distal betonten Schmerzen (90,0%). Eine Abblassung war in 12 Fällen (20,0%) zu erheben, jedoch waren weitere Verfärbungen wie Rötung und Zyanose in weiteren 26 Fällen (43,3%) vorliegend. Bezüglich dieser angeführten Beschwerden konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden.

Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch hinsichtlich des Neuauftretens einer Claudicatio mit 7 Fällen bei Männern (30,4%) und 2 Fällen bei weiblichen Studienteilnehmern (5,4%) festgestellt werden (p-Wert = 0,024). Ein tendenzieller Unterschied war zusätzlich bei der Anamnese einer bereits vorher stattgehabten Claudicatio zu erheben. Diesbezüglich hatten 5 Männer (21,7%) bereits vor Auftreten der zum Studieneinschluss führenden kritischen Extremitätenischämie eine CI und 2 Frauen (5,4%) eine solche vorbestehende Symptomatik.

Außerdem konnte im Rahmen der klinischen Untersuchung ein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,023) bei der Pulslosigkeit mit 32 (86,5%) der weiblichen Patientinnen, und nur 14 (60,9%) der männlichen Patienten (gesamt 46 (76,7%)) festgestellt werden. Weitere Details, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Klinik in Abhängigkeit des Geschlechts

	weiblich [n (%)] n = 37	männlich [n (%)] n = 23	gesamt [n (%)] n = 60	Sign.
<b>Claudicatio rezent</b>	<b>3 (8,1)</b>	<b>7 (30,4)</b>	<b>10 (16,7)</b>	<b>0,024</b>
Claudicatio vorher	2 (5,4)	5 (21,7)	7 (11,7)	0,055
Schmerz (distal)	33 (89,2)	21 (91,3)	54 (90,0)	0,791
Nekrosen	4 (10,8)	3 (13,0)	7 (11,7)	0,793
Abblassung	6 (16,2)	6 (26,1)	12 (20,0)	0,353
Rötung/livide/bläulich	17 (45,9)	9 (39,1)	26 (43,3)	0,604
Abkühlung	34 (91,9)	20 (87,0)	54 (90,0)	0,536
Parästhesien	17 (45,9)	7 (30,4)	24 (40,0)	0,233
Parese	10 (27,0)	5 (21,7)	15 (25,0)	0,646
<b>Pulslosigkeit</b>	<b>32 (86,5)</b>	<b>14 (60,9)</b>	<b>46 (76,7)</b>	<b>0,023</b>

#### 4.2.2. Risikofaktoren und Scores zur Risikostratifizierung

Im Hinblick auf die Risikostratifizierung bezüglich Schlaganfall und Blutungskomplikationen wurden geschlechtsspezifische Unterschiede evaluiert. Die erhobenen Risikofaktoren und die oben erwähnten Scores zur Risikostratifizierung (CHADS, CHADSVASC, HASBLED) wurden abhängig vom Geschlecht evaluiert. Diesbezüglich zeigte sich ein signifikanter Unterschied der beiden Geschlechter beim CHADSVASC-Score (p-Wert = 0,019), was damit zusammenhängen kann, dass das weibliche Geschlecht als Risikofaktor in die Berechnung des Scores mit einfließt. Weitere Details, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Risikofaktoren in Abhängigkeit des Geschlechts

	weiblich [n (%)] n = 37	männlich [n (%)] n = 23	gesamt [n (%)] n = 60	Sign.
Herzinsuffizienz	2 (5,4)	3 (13,0)	5 (8,3)	0,298
art. Hypertonus	32 (86,5)	16 (69,6)	48 (80,0)	0,111
Diabetes	13 (35,1)	6 (26,1)	19 (31,7)	0,464
Nikotin	7 (18,9)	8 (34,8)	15 (25,0)	0,168
Insult Vorgeschichte	9 (24,3)	4 (17,4)	13 (21,7)	0,526
VHFA	22 (59,5)	9 (39,1)	31 (51,7)	0,126
<b>CHADS</b>				
0	3 (8,1)	5 (21,7)	8 (13,3)	0,597
1	6 (16,2)	5 (21,7)	11 (18,3)	
2	12 (32,4)	6 (26,1)	18 (30,0)	
3	7 (18,9)	4 (17,4)	11 (18,3)	
4	5 (13,5)	1 (4,3)	6 (10,0)	
5	4 (10,8)	2 (8,7)	6 (10,0)	
<b>CHADSVASC</b>				
0	0 (0,0)	3 (13,0)	3 (5,0)	<b>0,019</b>
1	2 (5,4)	3 (13,0)	5 (8,3)	
2	2 (5,4)	3 (13,0)	5 (8,3)	
3	3 (8,1)	6 (26,1)	9 (15,0)	
4	13 (35,1)	2 (8,7)	15 (25,0)	
5	6 (16,2)	4 (17,4)	10 (16,7)	
6	4 (10,8)	2 (8,7)	6 (10,0)	
7	6 (16,2)	0 (0,0)	6 (10,0)	
8	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (1,7)	
<b>HASBLED</b>				
0	2 (5,4)	3 (13,0)	5 (8,3)	0,088
1	4 (10,8)	6 (26,1)	10 (16,7)	
2	14 (37,8)	5 (21,7)	19 (31,7)	
3	11 (29,7)	8 (34,8)	19 (31,7)	
4	6 (16,2)	0 (0,0)	6 (10,0)	
5	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (1,7)	

### 4.3. VHFA

Die zentrale Frage dieser retrospektiven Datenanalyse besteht darin, abhängig vom Vorhandensein einer Vorhofflimmerarrhythmie, Unterschiede in Klinik, Risikoprofil und weiterführender Therapie im Rahmen einer kritischen Extremitätenischämie zu erfassen.

#### 4.3.1. Risikoprofil

In Bezug auf das Risikoprofil wurden zusätzlich zu den Parametern Größe, Gewicht, BMI und Alter, auch eine vorbestehende pAVK, Herzinsuffizienz, art. Hypertonus, Diabetes, Nikotinanamnese und Insulte in der Vorgeschichte ausgewertet.

Als Scores für die Bewertung der Risikofaktoren wurden der CHADS-, CHADSVASC- und der HASBLED-Score berechnet.

Bezüglich Gewicht und BMI konnten keine Unterschiede zwischen dem Studienkollektiv mit und ohne Vorliegen einer VHFA erhoben werden. Das mittlere Alter war in der Gruppe mit Vorhofflimmern mit 84,0 Jahren wesentlich höher als bei den Patientinnen und Patienten ohne VHFA mit 71,0 Jahren ( $p < 0,001$ ).

Die Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren art. Hypertonie und Diabetes wies keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf, jedoch kann bei der Nikotinanamnese ein signifikanter Unterschied ( $p$ -Wert = 0,025) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Gruppe mit VHFA zeigt mit 4 (12,9%) Raucherinnen und Rauchern eine niedrigere Prävalenz als die Gruppe ohne VHFA mit 11 (37,9%). Keine Unterschiede konnten bezüglich der Häufigkeiten einer Herzinsuffizienz bzw. stattgehabter Insulte festgestellt werden.

In Anbetracht der geringen Unterschiede im Risikoprofil konnte von den Risikoscores nur beim CHADS-Score ein signifikanter Unterschied ( $p$ -Wert = 0,037) erhoben werden.

Weitere Details zum Vergleich der Risikofaktoren Siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Unterschiede im Risikoprofil zwischen Patienten und Patientinnen mit- und ohne VHFA

	<b>ohne VHFA</b> n (%) / mean ± SD / median (25%; 75%) n = 29	<b>VHFA</b> n (%) / mean ± SD / median (25%; 75%) n = 31	<b>gesamt</b> n (%) / mean ± SD / median (25%; 75%) n = 60	<b>Sign.</b>
Gewicht (kg)	72,9 ± 14,7	66,9 ± 14,9	69,9 ± 14,9	0,162
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,8 ± 4,0	25,1 ± 5,1	25,5 ± 4,6	0,587
<b>Alter (Jahre)</b>	<b>71,0 (62,0; 81,5)</b>	<b>84,0 (77,0; 88,0)</b>	<b>79,5 (68,5; 87,0)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
pAVK vorbekannt	9 (31,0)	9 (29,0)	18 (30,0)	0,866
Herzinsuffizienz	2 (6,9)	3 (9,7)	5 (8,3)	0,697
art. Hypertonus	21 (72,4)	27 (87,1)	48 (80,0)	0,155
Diabetes	9 (31,0)	10 (32,3)	19 (31,7)	0,919
<b>Nikotin</b>	<b>11 (37,9)</b>	<b>4 (12,9)</b>	<b>15 (25,0)</b>	<b>0,025</b>
Insult Vorgeschichte	4 (13,8)	9 (29,0)	13 (21,7)	0,152
<b>CHADS</b>				
0	6 (20,7)	2 (6,5)	8 (13,3)	
1	8 (27,6)	3 (9,7)	11 (18,3)	
2	7 (24,1)	11 (35,5)	18 (30,0)	
3	6 (20,7)	5 (16,1)	11 (18,3)	<b>0,037</b>
4	0 (0,0)	6 (19,4)	6 (10,0)	
5	2 (6,9)	4 (12,9)	6 (10,0)	
<b>CHADSVASC</b>				
0	1 (3,4)	2 (6,5)	3 (5,0)	
1	5 (17,2)	0 (0,0)	5 (8,3)	
2	4 (13,8)	1 (3,2)	5 (8,3)	
3	6 (20,7)	3 (9,7)	9 (15,0)	
4	6 (20,7)	9 (29,0)	15 (25,0)	0,098
5	4 (13,8)	6 (19,4)	10 (16,7)	
6	2 (6,9)	4 (12,9)	6 (10,0)	
7	1 (3,4)	5 (16,1)	6 (10,0)	
8	0 (0,0)	1 (3,2)	1 (1,7)	
<b>HASBLED</b>				
0	4 (13,8)	1 (3,2)	5 (8,3)	
1	7 (24,1)	3 (9,7)	10 (16,7)	
2	6 (20,7)	13 (41,9)	19 (31,7)	
3	10 (34,5)	9 (29,0)	19 (31,7)	0,177
4	2 (6,9)	4 (12,9)	6 (10)	
5	0 (0,0)	1 (3,2)	1 (1,7)	

### 4.3.2. Klinische Untersuchung/Anamnese

Wie bereits oben angeführt, wurde hinsichtlich der klinischen Symptomatik bei Erstvorstellung am häufigsten die Symptome Schmerz und Abkühlung, mit 90,0% über beide Gruppen erhoben. Diese Symptomatik unterschied sich jedoch nicht zwischen Gefäßverschlüssen bei VHFA und solchen ohne eine zugrundeliegende VHFA.

Mit 43,3% kam eine rötliche-, bläuliche-, bzw. livide Verfärbung ebenfalls noch relativ häufig vor. Parästhesien kamen in 40,0% der Fälle vor, und Paresen in 25%. Diesbezüglich waren ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu erheben.

Ein signifikanter Unterschied ( $p$ -Wert = 0,004) zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne VHFA zeigte sich jedoch bezüglich des Auftretens einer rezenten Claudicatio intermittens, als auch des Vorhandenseins einer vorbestehenden Claudicatio-Symptomatik. Sowohl die Rezente CI, mit 9 (31,0%) Betroffenen ohne VHFA, zu einem/einer (3,2%) Betroffenen bzw. Betroffener bei bestehender VHFA, als auch bei einer vorbestehenden CI mit 7 (24,1%) Betroffenen ohne VHFA zu keinem Fall (0%) mit bestehender VHFA. Weitere Details, siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Klinische Untersuchung und Anamnese bei Patientinnen und Patienten mit und ohne VHFA

	ohne VHFA [n (%)] n = 29	VHFA [n (%)] n = 31	gesamt [n (%)] n = 60	Sign.
<b>Claudicatio rezent n (%)</b>	<b>9 (31,0)</b>	<b>1 (3,2)</b>	<b>10 (16,7)</b>	<b>0,004</b>
<b>Claudicatio vorher n (%)</b>	<b>7 (24,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>7 (11,7)</b>	<b>0,004</b>
Schmerz (distal) n (%)	27 (93,1)	27 (87,1)	54 (90,0)	0,438
Nekrosen n (%)	3 (10,3)	4 (12,9)	7 (11,7)	0,758
Abblassung n (%)	5 (17,2)	7 (22,6)	12 (20,0)	0,605
Rötung/livide/bläulich n (%)	14 (48,3)	12 (38,7)	26 (43,3)	0,455
Abkühlung n (%)	24 (82,2)	30 (96,8)	54 (90,0)	0,071
Parästhesien n (%)	10 (34,5)	14 (45,2)	24 (40,0)	0,399
Parese n (%)	10 (34,5)	5 (16,1)	15 (25,0)	0,101
Pulslosigkeit n (%)	21 (72,4)	25 (80,6)	46 (76,7)	0,451

### 4.3.3. Bestehende Medikation

Die Studienpopulation wurde bezüglich ihrer Dauermedikation auf Thrombozytenfunktionshemmer (ASS, Clopidogrel), Statine, Vitamin-K-Antagonisten, direkte orale Antikoagulantien, niedermolekulare Heparine, ACE-Hemmer, Betablocker, Calcium-Antagonisten und AT-II-Rezeptorantagonisten ausgewertet. Außerdem wurde die Anzahl der eingenommenen Thrombozytenfunktionshemmer (1 oder 2) erfasst.

Mit 8 Patientinnen und Patienten lag der Anteil an Patienten mit VHFA unter Antikoagulation mit einem Vitamin K Antagonisten bei 25,8%. Weitere 2 Patientinnen und Patienten (6,5%) standen unter einer Antikoagulation mit direkten Antikoagulantien (DOAK), und ebenfalls 2 Patientinnen und Patienten (6,5%) erhielten niedermolekulare Heparine. In 61,2% der Fälle standen die Patientinnen und Patienten mit VHFA zum Zeitpunkt der Diagnose des Gefäßverschlusses nicht unter Antikoagulation. In der Gruppe mit kritischer Extremitätenischämie ohne VHFA standen 3 Patientinnen und Patienten unter einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten, und ein/e Patient/in erhielt niedermolekulares Heparin. weitere 13 Patientinnen und Patienten (44,8%) standen unter einer Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS oder Clopidogrel bzw. beidem.

Hierbei zeigte sich bei keiner Wirkstoffklasse ein signifikanter Unterschied (p-Wert < 0,05) zwischen den beiden Gruppen. Weitere Details zur Medikation, siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Unterschiede in der Medikation zwischen Patienten und Patientinnen mit- und ohne VHFA.

	ohne VHFA [n (%)] n = 29	VHFA [n (%)] n = 31	gesamt [n (%)] n = 60	Sign.
ASS	10 (34,5)	8 (25,8)	18 (30,0)	0,464
Clopidogrel	4 (13,8)	2 (6,5)	6 (10,0)	0,344
Statin	8 (27,6)	5 (16,1)	13 (21,7)	0,282
VKA	3 (10,3)	8 (25,8)	11 (18,3)	0,122
DOAK	0 (0,0)	2 (6,5)	2 (3,3)	0,164
NMH	1 (3,4)	2 (6,5)	3 (5,0)	0,594
ACE Hemmer	8 (27,6)	11 (35,5)	19 (31,7)	0,511
Betablocker	12 (41,4)	18 (58,1)	30 (50)	0,196
Ca-Antagonisten	11 (37,9)	9 (29,0)	20 (33,3)	0,465
AT-II-Antagonisten	8 (27,6)	5 (16,1)	13 (21,7)	0,282
<b>Anzahl der Thrombozytenfunktionshemmer</b>				
0	16 (55,2)	21 (67,7)	37 (61,7)	
1	12 (41,4)	10 (32,3)	22 (36,7)	0,408
2	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,7)	

#### 4.3.4. Therapie und Outcome

In 8 von 60 Fällen (13,3%) wurde ein konservatives Vorgehen angestrebt. Mit 34 Fällen (56,7%) wurde die Mehrzahl der untersuchten Fälle einer kritischen Extremitätenischämie operativ behandelt, und in weiteren 17 Fällen (28,3%) wurde ein endovaskuläres Therapieverfahren gewählt.

Zwischen den beiden Gruppen, mit- und ohne VHFA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der gewählten Therapieverfahren. Jedoch zeigt sich, dass bei bestehendem VHFA eine operative Therapie (71,0%) deutlich häufiger durchgeführt wurde als die endovaskuläre Therapie (22,6%). Bei Patientinnen und Patienten ohne VHFA ist der Unterschied mit 41,4% für die operative- und 34,5% für die endovaskuläre Therapie nicht so deutlich.

Bei 79,3% der Patientinnen und Patienten konnte durch die gewählten Therapieverfahren eine Besserung der klinischen Beschwerdesymptomatik erzielt werden unabhängig davon, ob ein chirurgisches oder endovaskuläres Vorgehen angewendet wurde, waren keine Unterschiede zwischen den Fällen mit und ohne VHFA zu erheben. Weitere Details, siehe Tabelle 10.

Tabelle 10: Therapiewahl und Outcome der Patientinnen und Patienten mit- und ohne VHFA

	<b>ohne VHFA [n (%)] n = 29</b>	<b>VHFA [n (%)] n = 31</b>	<b>gesamt [n (%)] n = 60</b>	<b>Sign.</b>
Therapie konservativ	6 (20,7)	2 (6,5)	8 (13,3)	
Therapie OP	12 (41,4)	22 (71,0)	34 (56,7)	0,093
Therapie endovaskulär	10 (34,5)	7 (22,6)	17 (28,3)	
Outcome: Besserung	23 (79,3)	27 (87,1)	50 (83,3)	
Outcome: Reverschluss	0 (0,0)	1 (3,2)	1 (1,7)	0,324
Outcome: frustran	6 (20,7)	3 (9,7)	9 (15,0)	
Amputation	5 (17,2)	1 (3,2)	6 (10,0)	0,071

### 4.3.5. Laborparameter

Von allen Patientinnen und Patienten wurden Laborwerte analysiert. Das Augenmerk wurde auf das kleine Blutbild, Differenzialblutbild, Nierenparameter und Gerinnungslabor gelegt. Um auf das Ausmaß der untergegangenen Muskelmasse zu schließen, wurden Kreatinin, Kreatinkinase (CK) und Myoglobin in die Auswertung miteingeschlossen. Bei diesen Parametern wurden die Werte bei der Erstvorstellung im Krankenhaus, vor der Entlassung - falls eine stationäre Aufnahme erfolgte - und die Differenz zwischen Aufnahme und Entlassung untersucht.

Ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p$ -wert  $< 0,05$ ) zwischen den Gruppen mit und ohne VHFA zeigte sich bei den Laborparametern eosinophile Granulozyten (EO), Lymphozyten (LYZ), Harnstoff (HST), errechneten Glomeruläre Filtrationsrate (GFRCKD), Prothrombinzeit (PZ), INR (International Normalized Ratio), Kreatinin bei Entlassung (KREA Ende), maximales Kreatinin (KREA max.) und Myoglobin bei Entlassung (MYO Ende). Weitere Details, siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Unterschiede in den Laborparametern zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne VHFA

	ohne VHFA mean $\pm$ SD median (25%, 75%)	VHFA mean $\pm$ SD median (25%, 75%)	gesamt mean $\pm$ SD median (25%, 75%)	Sign.
Hämoglobin (g/dl)	13,1 $\pm$ 2,3	12,6 $\pm$ 2,0	12,8 $\pm$ 2,2	0,388
Erythrozyten (T/L)	4,4 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,6	4,3 $\pm$ 0,7	0,577
Thrombozyten (G/L)	204,0 (161,0; 273,3)	223,0 (184,5; 248,5)	220,5 (169,5; 248,5)	0,803
MCV <sup>1</sup> (fL)	89,1 $\pm$ 5,6	87,7 $\pm$ 4,7	88,4 $\pm$ 5,2	0,289
MCH <sup>2</sup> (pg)	30,1 $\pm$ 2,4	29,6 $\pm$ 2,0	29,9 $\pm$ 2,2	0,400
MCHC <sup>3</sup> (g/dL)	33,8 $\pm$ 1,2	33,8 $\pm$ 1,2	33,8 $\pm$ 1,2	1,000
MPV <sup>4</sup> (fl)	10,5 $\pm$ 1,0	10,6 $\pm$ 0,8	10,6 $\pm$ 0,9	0,510
Leukozyten (G/L)	9,4 (8,1; 13,5)	8,6 (7,2; 13,3)	9,0 (7,6; 13,1)	0,269
- Neutrophile abs. (g/L)	6,1 (4,8; 7,2)	6,3 (5,5; 8,8)	6,3 (5,3; 7,8)	0,406
- Eosinophile abs. (g/L)	<b>0,2 (0,1; 0,4)</b>	<b>0,1 (0,0; 0,1)</b>	<b>0,1 (0,1; 0,2)</b>	<b>0,003</b>
- Lymphozyten abs. (g/L)	<b>2,6 (1,5; 14,5)</b>	<b>1,5 (1,0; 2,5)</b>	<b>1,9 (1,4; 9,2)</b>	<b>0,045</b>
- Monozyten abs. (g/L)	0,9 (0,6; 1,0)	1,0 (0,5; 2,7)	0,9 (0,6; 1,3)	0,281
- Basophile abs. (g/L)	0,1 (0,1; 0,2)	0,0 (0,0; 1,0)	0,1 (0,0; 0,1)	0,136
HKT (%)	38,7 $\pm$ 6,3	37,2 $\pm$ 5,5	37,9 $\pm$ 5,9	0,352
Kreatinin /mg/dL)	1,0 (0,8; 1,2)	1,1 (0,9; 1,4)	1,0 (0,9; 1,3)	0,187

	ohne VHFA mean ± SD median (25%, 75%)	VHFA mean ± SD median (25%, 75%)	gesamt mean ± SD median (25%, 75%)	Sign.
<b>Harnstoff (mg/dL)</b>	<b>39,3 ± 14,5</b>	<b>50,9 ± 19,5</b>	<b>45,5 ± 18,2</b>	<b>0,017</b>
<b>GFRCKD<sup>5</sup> (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>67,8 ± 23,0</b>	<b>51,6 ± 18,2</b>	<b>59,1 ± 21,9</b>	<b>0,006</b>
CRP <sup>6</sup> (mg/L)	12,2 (5,8; 36,5)	11,6 (5,5; 54,6)	12,2 (5,6; 47,4)	0,934
Creatinkinase (U/L)	159,5 (87,8; 487,8)	90,5 (51,0; 591,5)	119,5 (60,0; 487,8)	0,222
Myoglobin (µg/L)	70,6 (38,4; 125,2)	101,4 (57,2; 506,1)	87,0 (48,1; 288,0)	0,071
<b>PZ<sup>7</sup> (%)</b>	<b>94,0 (82,0; 96,0)</b>	<b>83,0 (64,3; 90,3)</b>	<b>87,0 (73,0; 95,0)</b>	<b>0,020</b>
<b>INR<sup>8</sup></b>	<b>1,1 (1,0; 1,1)</b>	<b>1,1 (1,1; 1,3)</b>	<b>1,1 (1,0; 1,2)</b>	<b>0,012</b>
APTT <sup>9</sup> (sec)	32,9 (29,5; 36,2)	33,0 (29,1; 40,0)	32,9 (29,4; 38,9)	0,936
Fibrinogen (mg/dL)	370,9 ± 82,9	335,2 ± 88,7	354,4 ± 84,0	0,465
DD <sup>10</sup> (µg/L)	0,8 (0,4; 1,5)	1,0 (0,6; 4,5)	0,8 (0,6; 1,7)	0,730
CK Start <sup>11</sup> (U/L)	159,5 (89,3; 403,3)	95,5 (51,0; 769,5)	125,0 (60,0; 487,8)	0,247
CK Ende <sup>12</sup> (U/L)	93,0 (66,0; 216,3)	115,0 (47,3; 175,8)	103,5 (53,3; 193,3)	0,895
CK Max. <sup>13</sup> (U/L)	207,5 (112,0; 575,0)	135,0 (68,8; 991,5)	149,0 (100,0; 708,8)	0,362
CK Diff. <sup>14</sup> (U/L)	0,0 (0,0; 129,5)	0,0 (0,0; 74,0)	0,0 (0,0; 110,8)	0,939
Krea <sup>15</sup> Start (mg/dL)	1,0 (0,7; 1,2)	1,1 (0,9; 1,4)	1,0 (0,8; 1,2)	0,155
<b>Krea Ende (mg/dL)</b>	<b>0,9 (0,7; 1,1)</b>	<b>1,0 (0,9; 1,4)</b>	<b>1,0 (0,8; 1,3)</b>	<b>0,028</b>
<b>Krea Max. (mg/dL)</b>	<b>1,0 (0,8; 1,2)</b>	<b>1,2 (1,0; 1,5)</b>	<b>1,1 (0,9; 1,4)</b>	<b>0,022</b>
Krea Diff. (mg/dL)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (-0,03; 0,03)	0,0 (-0,02; 0,1)	0,118
Myo <sup>16</sup> Start (mg/dL)	70,6 (38,4; 179,4)	105,6 (55,2; 1006,0)	80,3 (40,7; 349,0)	0,115
<b>Myo Ende (mg/dL)</b>	<b>55,6 (30,4; 88,1)</b>	<b>117,6 (55,2; 205,9)</b>	<b>76,9 (38,0; 153,2)</b>	<b>0,006</b>
Myo Max. (mg/dL)	77,8 (38,4; 314,5)	164,9 (55,9; 1006,0)	105,1 (44,0; 544,6)	0,195
Myo Diff. (mg/dL)	0,0 (0,0; 23,3)	0,0 (0,0; 85,1)	0,0 (0,0; 43,6)	0,764

Erklärung:

<sup>1</sup> Mean Corpuscular Volume = mittleres Erythrozytenvolumen

<sup>2</sup> Mean Corpuscular Hemoglobin = mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten

<sup>3</sup> Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration = mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten

<sup>4</sup> Mean Platelet Volume = mittleres Thrombozytenvolumen

<sup>5</sup> geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate nach der CKD-Epi Formel

<sup>6</sup> C-reaktives Protein

<sup>7</sup> Prothrombinzeit

<sup>8</sup> International Normalized Ratio

<sup>9</sup> Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

<sup>10</sup> D-Dimer

<sup>11</sup> Creatinkinase: Ausgangswert im aktuellen Fall

<sup>12</sup> Creatinkinase: letzter Wert im aktuellen Fall

<sup>13</sup> Creatinkinase: höchster Wert im aktuellen Fall

<sup>14</sup> Creatinkinase: Differenz zwischen höchsten und niedrigsten Wert

<sup>15</sup> Kreatinin (Ausgangswert, letzter Wert, höchster Wert, Differenz)

<sup>16</sup> Myoglobin (Ausgangswert, letzter Wert, höchster Wert, Differenz)

## 5. Diskussion

Die pAVK ist eine häufige Erkrankung und führt als weitere Organmanifestation der Atherosklerose, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und Lebenserwartung. Dies ist bedingt durch die Tatsache, dass Patientinnen und Patienten mit pAVK ein wesentlich höheres Risiko haben andere kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder gar vaskulär bedingten Tod zu erleiden (19). Prinzipiell betrifft die pAVK vorwiegend die unteren Extremitäten und manifestiert sich hier mit Symptomen einer Claudicatio intermittens bis hin zu akralen Nekrosen. Eine Beteiligung der oberen Extremitäten ist wesentlich seltener.

Die VHFA ist eine passagere oder permanente Rhythmusstörung des Herzens mit ungeordneter Tätigkeit der Herzvorhöfe. Diese Rhythmusstörung prädisponiert zur Bildung intracardialer Thromben, diese sind zumeist im Herzohr lokalisiert. Die gefürchtete Komplikation im Rahmen der Vorhofflimmerarrhythmie ist das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls. Neben den Hirngefäßen sind jedoch auch Embolien in jeglichen anderen peripheren Arterien möglich. Im Bereich der Extremitätenarterien führen solche Embolien häufig zu einem Verschluss einzelner Arterien und klinisch zum Bild einer kritischen Extremitätenischämie.

Das klinische Bild einer kritischen Extremitätenischämie kann jedoch auch im Rahmen einer Atherothrombose bei vorbestehender Atherosklerose der Extremitätenarterien auftreten. Trotz ähnlicher klinischer Symptomatik gibt es deutliche Unterschiede in der Morphologie der Gefäßverschlüsse. Dies hat einen wesentlichen Einfluss auf die weitere Therapie.

Aufgrund der Ausprägung der Ischämie im Falle von Embolien im Rahmen einer VHFA oder einer Atherothrombose bei vorbestehender pAVK ist eine revaskularisierende Therapie zumeist zeitnah notwendig. Dies bedeutet, dass ehestmöglich eine Reperfusion der betroffenen Gefäßstrombahn erzielt werden sollte. Es gibt mehrere Möglichkeiten diese Reperfusion zu erzielen. Neben

gefäßchirurgischen Verfahren (Embolektomie, Thrombektomie) können auch kathetergestützte Verfahren (Aspirationsembolektomie, intraarterielle Thrombolyse) angewendet werden. Im Falle zugrundeliegender Plaquebildungen, wie sie bei der Atherothrombose häufig vorgefunden werden, könnte die Embolektomie mittels eines Fogarty-Katheters weniger erfolgreich sein. Andere Therapieverfahren (Aspiration, Thrombolyse) könnten hier von Vorteil sein. Somit beeinflusst die Morphologie die weiterführende Therapie.

Aus diesem Grunde wurden im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse mögliche Unterschiede der klinischen Symptomatik, Pathologie und weiterführenden Therapie bei Fällen von kritischer Extremitätenischämie abhängig vom Vorliegen einer Vorhofflimmerarrhythmie evaluiert.

## 5.1. Klinische Symptomatik

Neben asymptomatischen Verläufen ist die Claudicatio intermittens die häufigste klinische Beschwerdesymptomatik bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). Im Gegensatz hierzu ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit rezenter- oder vorbestehender CI mit 10 (16,7%) bzw. 7 (11,7%) in diesem Kollektiv von kritischer Extremitätenischämie gering. Im Gegensatz zur niedrigen Prävalenz einer rezenten oder vorbestehenden Claudicatio, wurde in 90,0% der Fälle jedoch eine Abkühlung der betroffenen Extremität festgestellt. Darüber hinaus waren Verfärbungen wie Rötung oder Zyanose mit 43,3% der Fälle relativ häufig. Ein sensibles Defizit bestand in 45,9%, und ein zusätzlich motorisches Defizit im Sinne von Paresen war in 27,0% der untersuchten Fälle vorliegend. Bezüglich Abkühlungen, Verfärbungen oder neurologischen Defiziten wie Parästhesien und Paresen konnte im untersuchten Kollektiv kein Unterschied zwischen Gefäßverschlüssen bei VHFA und solchen ohne eine zugrundeliegende VHFA festgestellt werden.

Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch bezüglich der vorbestehenden CI sowie dem Neuauftreten einer CI beobachtet werden. Hierbei war die rezente CI mit 31% vor allem im Kollektiv ohne VHFA im Vergleich zu den Fällen ohne VHFA mit 3,2% wesentlich gehäuft vorliegend. Ähnlich hierzu war auch die vorbestehende CI ausschließlich mit 24,1% der Betroffenen im Kollektiv ohne zugrundeliegende VHFA vorliegend. Bei einer akuten Extremitätenischämie, die

durch eine Embolie, im Falle einer VHFA z.B. aus dem linken Herzvorhof, ausgelöst wird, ist eine vorbestehende CI, sofern nicht zusätzlich eine pAVK vorliegt, untypisch. Der Thrombus wird dabei plötzlich aus dem Herz in die Extremität geschwemmt und löst dann dort akut Symptome aus.

Dieser Mechanismus spiegelt sich auch in den Ergebnissen wieder. Darüber hinaus ist anzuführen, dass im Falle von kritischer Extremitätenischämie ohne zugrundeliegende VHFA primär von atherothrombotischen Ereignissen auszugehen ist. Diese Läsionen/Verschlüsse entstehen auf dem Boden zugrundeliegender atherosklerotischer Gefäßveränderungen, welche teilweise auch höhergradigen Stenosen entsprechen. Durch Progression des Stenosegrades, arterio-arterielle Embolie oder Plaqueruptur können Gefäßverschlüsse entstehen und so zur kritischen Extremitätenischämie führen. In Anbetracht der initial langsam entstehenden atherosklerotischen Gefäßveränderungen im arteriellen Stromgebiet sind gewisse Anpassungsvorgänge im Gefäßsystem anzunehmen, dies vor allem mit der Ausbildung kleinerer und größerer Kollateralkreisläufe. Tritt im Zuge der Progression der Gefäßerkrankung ein Gefäßverschluss auf, so können diese Kollateralen häufig in Ruhe zumindest den überwiegenden Teil des Gewebes versorgen, wodurch ein Sauerstoffmangel erst bei Belastung zu erwarten ist. Dies erklärt warum die CI bei den Patientinnen und Patienten ohne VHFA wesentlich häufiger als Symptomatik vorhanden ist verglichen zu den Fällen mit embolischem Verschluss bei VHFA, welche zumeist keine vorbestehenden stenosierenden Gefäßprozesse aufweisen. Hierfür spricht auch, dass der Myoglobin-Spiegel im Serum, als Zeichen des Muskelschadens im Sinne einer ischämischen Rhabdomyolyse im Kollektiv mit VHFA signifikant höher war als bei den Patientinnen und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie ohne zugrundeliegende VHFA.

Ein weiterer möglicher Faktor warum in vielen Fällen keine Claudicatio angegeben wird ist, dass Patientinnen und Patienten, die unabhängig von ihrer pAVK, nicht oder nur in sehr geringem Maße mobil sind, häufig keine Angaben über eine bestehende CI machen können, da sie die Gehstrecke nicht zurücklegen können, welche möglicherweise erst zu einer CI führen würde.(20)

Insgesamt litten 19 (31,7%) der Patientinnen und Patienten an DM. In mehreren anderen Studien zeigte sich eine ähnliche Häufigkeit (im Bereich von 30%) von DM bei Patientinnen und Patienten mit bestehender pAVK.(21)(22) Die mit DM vergesellschaftete Polyneuropathie kann ebenfalls für das Ausbleiben der Symptome einer CI verantwortlich sein.

## 5.2. Der Einfluss von Zigarettenrauchen auf akute Extremitätenischämie.

2014 griffen 1,8 Mio. Österreicherinnen und Österreicher täglich zur Zigarette. Das sind 24,3% der Bevölkerung über 15 Jahre. 5,7% der über 14-jährigen gaben an zumindest gelegentlich zu rauchen, 24,4% waren „Ex-RaucherInnen“ und 45,6% bezeichneten sich als NichtraucherInnen.(23) Mit diesen Zahlen liegt Österreich über dem EU-Durchschnitt von 19,3% täglichen Raucherinnen und Rauchern, 4,7% gelegentlichen Raucherinnen und Rauchern und 76,1% der Befragten gaben an nie geraucht zu haben.(24)

Von den 62 in die Datenauswertung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren 15 (25,0%) RaucherInnen. Diese Zahl deckt sich fast mit den 24,3% der österreichischen Bevölkerung(23), wobei die Studienpopulation aufgrund der demographischen Unterschiede nicht ohne weiteres mit der Gesamtbevölkerung von Österreich verglichen werden kann.

Mit 11 (37,9%) Raucherinnen und Rauchern in der Gruppe ohne VHFA und nur 4 (12,9%) in der Gruppe mit bestehender VHFA zeigt sich bei einem P-Wert von 0,025 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In mehreren Studien wurde eine signifikante unabhängige Assoziation zwischen Zigarettenrauchen und dem Entstehen einer pAVK belegt. Konkrete Zahlen über das Risiko zu nennen ist schwer, da in den Studien verschiedene Definitionen bezüglich des Zigarettenkonsums eingesetzt wurden. In manchen Studien wird zwischen starkem-, gelegentlichem- und negativem Zigarettenkonsum unterschieden, andere Studien verwendeten die Angaben der Packyears, auch die Einordnung von ehemaligen Rauchern und Raucherinnen variiert je nach Studie. In Summe zeigt sich Zigarettenkonsum in nahezu allen Studien als stärkster

unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK.(25) Joosten et al. beschreiben eine steigendes pAVK-Risiko bei zunehmender Menge an Zigarettenkonsum.(26) Die Messung der Menge erfolgte dabei mit der gängigen Variable der „Packyears“. Dabei wird die Menge der täglich gerauchten Zigarettenpackungen mit den Raucherjahren multipliziert. Eine Packung entspricht 20 Zigaretten. Ob ein Rauchstopp das Risiko einer pAVK wieder verringert, konnte in mehreren Studien nicht klar nachgewiesen werden. Es zeigte sich lediglich, dass auch 20 Jahren nach dem Rauchstopp ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer pAVK besteht.(25)

Die Ergebnisse, mit einem signifikant geringeren Zigarettenkonsum in der Gruppe mit VHFA im Vergleich zu der Gruppe ohne VHFA, lassen unter Beachtung anderer Studienergebnissen die Vermutung zu, dass dieser Risikofaktor eine bedeutende Rolle in der Entstehung atherosklerotischer Gefäßwandfaktoren spielt, welche weiters zur Ausbildung der Atherothrombose prädisponieren.

### 5.3. Wahl des Therapieverfahrens

In der untersuchten Population wurde bei 13,3% der Patientinnen und Patienten eine konservative Therapie durchgeführt, bei 28,3% eine endovaskuläre Therapie, und 56,7% wurden mit einer gefäßchirurgischen Operation therapiert. Die konservative Therapie kam zum Einsatz, wenn das Risiko für die Patientin oder den Patienten durch eine Operation und auch durch einen endovaskulären Eingriff zu hoch war.

Die Wahl des Therapieverfahrens hängt wie schon in der Einleitung unter „1.3.6.3 Wahl der Therapie“ beschrieben von vielen Faktoren ab.

In den aktuellen Guidelines zum Management der pAVK von der ESC gibt es keine klaren Vorgaben, wann, welches Therapieverfahren zum Einsatz kommen soll. Die Wahl des Verfahrens hängt von individuellen Faktoren ab. Bei vorhandenen Co-Morbiditäten, die bei Patientinnen und Patienten mit pAVK häufig vorkommen, bietet sich ein minimalinvasives Verfahren an, um die Patientinnen und Patienten nicht mit einer sehr invasiven Operation inklusive Vollnarkose zu belasten.(11)

In der Auswertung der Therapieformen zeigte sich, dass 71,0% der Patientinnen und Patienten mit VHFA eine chirurgische Therapie erhielten, und lediglich 22,6% eine endovaskuläre Therapie. Bei den Patientinnen und Patienten ohne VHFA ist der Unterschied mit 41,4% operativer-, zu 34,5% endovaskulärer Therapie deutlich geringer. Da sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Co-Morbiditäten DM, Hypertonie, Herzinsuffizienz, vorbekannter pAVK, Insulte in der Vorgeschichte und auch nicht bei der Medikation oder den Symptomen zeigt (ausgenommen CI) ist dieser große Unterschied in der Gruppe mit VHFA schon überraschend, zudem es in den aktuellen Leitlinien keine konkrete Aussage gibt, dass bei einem embolischen Verschluss (in diesem Fall durch eine VHFA bedingt) eine gefäßchirurgische Therapie zu bevorzugen ist (11).

Große Studien, die den operativen Zugang mit dem endovaskulären verglichen haben stammen aus den Jahren 1994 – 1996 und sind somit schon über 10 Jahre alt.(9) Gerade in der Technik der endovaskulären Therapie hat sich in den letzten Jahren sehr viel geändert, sodass mit diesen Studien die aktuelle Situation nicht eindeutig beurteilbar ist.

Durch den technischen Fortschritt der endovaskulären Therapiemöglichkeiten ist dieses Verfahren stark im Vormarsch und die Ergebnisse werden stetig besser.

Eine relativ neue Möglichkeit der endovaskulären Rekanalisation von Extremitätenarterien ist die perkutane mechanische Thrombektomie (PMT). Dabei wird der Thrombus durch rotierende Klingen zerkleinert und gleichzeitig über den eingebrachten Katheter abgesaugt. Dieses Verfahren kann auch mit einer Thrombolyse kombiniert werden. Durch die minimale Invasivität ist diese Methode in Bezug auf das Eingriffsrisiko der gefäßchirurgischen Operation überlegen. Die PMT zeigte in mehreren Studien angiographische Erfolgsraten im Bereich von 90% und darüber.(27)(28)(29)(30) Das amputationsfreie Überleben zeigte ebenfalls sehr gute Ergebnisse mit Werten von 95%(30) bzw. 100%(29) nach 12 Monaten. Im Vergleich dazu wurden 1996 in der TOPAS-Studie mit chirurgischer Therapie bei 65%-, und mit lokaler Thrombolyse bei 75% der Patientinnen und Patienten ein amputationsfreies Überleben nach 12 Monaten erreicht (31). Nachteil der PMT ist, dass sie aufgrund des zu großen Durchmessers nur bis zum proximalen Unterschenkel eingesetzt werden kann.(30)

## 5.4. Zusammenfassung

In dieser Analyse konnte kein wesentlicher Unterschied im kardiovaskulären Risikoprofil, der Klinik und den serologischen Zeichen einer Muskelschädigung im Rahmen einer kritischen Extremitätenischämie zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Vorhofflimmerarrhythmie festgestellt werden. Lediglich eine vorbestehende oder auch neu aufgetretene CI war in der Gruppe ohne VHFA wesentlich häufiger zu beobachten, in diesem Kollektiv war auch der Anteil an Raucherinnen und Rauchern höher verglichen zum Kollektiv mit embolischen Verschlüssen bei VHFA. Hinsichtlich der gewählten revaskularisierenden Therapieverfahren war auffällig, dass insbesondere bei embolischer Genese eine chirurgische Option (Thrombektomie, Embolektomie) endovaskulären Therapieverfahren vorgezogen wurde. Gerade bei embolischen Verschlüssen ist davon auszugehen, dass verglichen zu atherothrombotischen Verschlüssen weniger Kollateralen vorliegen, welche die Ischämie zumindest teilweise kompensieren können, wodurch eine rasche Revaskularisation angestrebt werden sollte. Derzeit liegen keine genauen Empfehlungen vor, bei welcher Ätiologie und welcher Pathologie primär ein endovaskuläres bzw. ein gefäßchirurgisches Verfahren angewendet werden sollte. Durch die stetige Entwicklung endovaskulärer Therapieverfahren, welche neben der intraarteriellen Thrombolyse und mechanischen Thrombektomie nunmehr auch die Möglichkeit zur kombinierten pharmakomechanischen Therapie bieten, sind weitere Studienergebnisse in diesem Bereich zu erwarten. Eine Limitierung der Studie ist das retrospektive Setting, welches aber aufgrund der niedrigen Prävalenz solcher Gefäßverschlüsse und des tageszeitlich nicht zu vorhersagenden Auftretens dieser Ischämien bewusst gewählt wurde.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie (embolisch bzw. atherothrombotisch) mit ähnlichen Beschwerden und ähnlichem Outcome zu rechnen ist. Unklar bleibt, in welchen Fällen das eine oder andere Therapieverfahren vorzuziehen ist, diese Fragestellung wird jedoch in prospektiven randomisierten Studien untersucht.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Herold G, editor. Innere Medizin 2016. Köln: Selbstverlag; 2016. 1004 p.
2. Trappe H-J, Schuster H-P. EKG-Kurs für Isabel: mit EKG-Lineal und Online-Lernprogramm mit 100 EKGs. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. 325 p.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
4. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct 1;12(10):1360–420.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864.
6. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.
7. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, editors. Innere Medizin. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009. 1496 p. (Duale Reihe).
8. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events. CLINICAL PERSPECTIVE: Implications for Prevention. *Circulation*. 2015 Nov 10;132(19):1805–15.
9. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2007 Jun;26(2):81–157.
10. 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*. 2010 May;39(5):577–85.
11. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017 Aug 26;
12. Longo DL, Bickers DR, Binder HJ, Bishai WR, editors. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

13. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dec 11;126(24):2890–909.
14. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction: Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation*. 1964 Nov 1;30(5):654–70.
15. Katzenschlager R. Die endovaskuläre Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Austrian J Cardiol*. 2003;10(4):158–61.
16. Bradbury A, Adam D, Bell J, Forbes J, Fowkes F, Gillespie I, et al. Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial. *Health Technol Assess [Internet]*. 14(14). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta14140/>
17. Ludwig M, Rieger J, Ruppert V. *Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie*; 131 Tabellen. 2., komplett überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. 442 p.
18. Siewert JR, Stein HJ, Allgöwer M, Brauer RB, editors. *Chirurgie: mit integriertem Fallquiz*; mit 159 Tabellen. 9., überarb. Aufl. Berlin: Springer; 2012. 1119 p. (Springer-Lehrbuch).
19. Golomb BA. Peripheral Arterial Disease: Morbidity and Mortality Implications. *Circulation*. 2006 Aug 15;114(7):688–99.
20. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco J-B, Setacci C, Cao P, de Donato G, et al. Chapter I: Definitions, Epidemiology, Clinical Presentation and Prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Dec;42:S4–12.
21. Gary T, Belaj K, Hafner F, Hackl G, Froehlich H, Pilger E, et al. A high CHA2DS2-VASc score is associated with a high risk for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):517–20.
22. Ciocan RA, Bolboacă SD, Rădulescu Ș, Stancu B, Ciocan A, Gherman CD. Demographic and Comorbidity Pattern of Patients with Critical Limb Ischemia. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017 Jan 1;59(1).
23. STATISTIK AUTRIA. Gesundheitsbefragung 2014. - Bevölkerung in Privathaushalten im Alter von 15 und mehr Jahren. - Hochgerechnete Zahlen [Internet]. 2015. Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105592.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105592.html)
24. Eurostat. Smoking prevalence by sex (2014 data) [Internet]. 2014. Available from: [http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&plugin=1&language=en&pcode=sdg\\_03\\_30](http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&plugin=1&language=en&pcode=sdg_03_30)
25. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2015 Apr 24;116(9):1509–26.

26. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations Between Conventional Cardiovascular Risk Factors and Risk of Peripheral Artery Disease in Men. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1660.
27. Stanek F, Ouhrabkova R, Prochazka D. Percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of acute and subacute occlusions of the peripheral arteries and bypasses. *Vasa*. 2016 Feb;45(1):49–56.
28. Heller S, Lubanda J-C, Varejka P, Chochola M, Prochazka P, Rucka D, et al. Percutaneous Mechanical Thrombectomy Using Rotarex® S Device in Acute Limb Ischemia in Infrainguinal Occlusions. *BioMed Res Int*. 2017;2017:1–8.
29. Wisgott C, Kamusella P, Richter A, Klein-Weigel P, Steinkamp H. Mechanische Rotationsthrombektomie zur Behandlung von akuten und subakuten Okklusionen der femoropoplitealen Arterien: Retrospektive Auswertung der Ergebnisse von 1999 bis 2005. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. 2008 Apr;180(4):325–31.
30. Zeller T, Frank U, Bürgelin K, Schwarzwälder U, Horn B, Flügel P-C, et al. Langzeitergebnisse nach Rekanalisation akuter und subakuter thrombotischer arterieller Verschlüsse der unteren Extremitäten mit einem Rotations-Thrombektomiekatheter. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. 2002 Dec;174(12):1559–65.
31. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or peripheral arterial surgery: Phase I results. *J Vasc Surg*. 1996 Jan;23(1):64–75.