

Diplomarbeit

**„Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio als prognostischer
Biomarker in der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit“**

eingereicht von

Florinda Baliya

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

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

und

Dr. Viktoria Muster

Graz, 15.09.2020

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 15.09.2020

Florinda Balija eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen Betreuern Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Gary und Dr. med. univ. Viktoria Muster für ihre ausgezeichnete Betreuung während allen Phasen der Erstellung der Diplomarbeit danken. Ich konnte sie für Fragen bezüglich der Diplomarbeit jederzeit kontaktieren, bei denen sie mir immer bestmöglich zu helfen versuchten.

Weiters möchte ich all meinen Freunden danken, die mich während der gesamten Studienzeit begleitet haben und mich mit zahlreichen schönen Momenten bereichert haben. Besonders möchte ich Lisa, Vali, Judith, Marion und Flo danken, mit denen ich viel Freude, Glück und auch Sorgen teilen konnte. Danke, für all eure Ratschläge und Unterstützung.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern. Danke, dass ihr euer Bestmögliches macht, um mir das alles ermöglichen zu können. Danke für euren Rückhalt, für eure Unterstützung und danke, dass ihr mich immer ermutigt habt, meinen Weg zu gehen und, dass ihr immer zu meinen Entscheidungen gestanden habt.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract.....	X
1. Einleitung.....	1
1.1. Begriffserklärung.....	1
1.2. Definition.....	2
1.3. Epidemiologie.....	3
1.4. Klassifikation.....	4
1.5. Risikofaktoren	5
1.5.1. Chronischer Nikotinkonsum.....	5
1.5.2. Diabetes Mellitus	6
1.5.3. Arterielle Hypertonie.....	6
1.5.4. Hyperlipidämie	7
1.5.5. Adipositas	7
1.5.6. Geschlecht	8
1.5.7. Alter	8
1.5.8. Bewegungsmangel.....	8
1.6. Anamnese	8
1.7. Status	10
1.8. Labor.....	11
1.9. Biomarker	12
1.9.1. Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio (MHR).....	12
1.9.2. Neutrophile-zu-Lymphozyten Ratio (NLR)	13

1.9.3.	Thrombozyten-zu-Lymphozyten Ratio (PLR)	14
1.9.4.	Weiße Blutkörperchen-zu-mittlerem Thrombozytenvolumen Ratio (WMR)	14
1.10.	Diagnostik.....	15
1.10.1.	ABI	15
1.10.2.	Duplex Sonographie	16
1.10.3.	Computertomographie-Angiographie (CTA).....	17
1.10.4.	Magnetresonanztomographie (MRA)	17
1.10.5.	Digitale Subtraktionsangiographie (DSA).....	17
1.11.	Differentialdiagnosen	17
1.11.1.	Spinalkanalstenose.....	19
1.11.2.	periphere Neuropathie	19
1.11.3.	Poplitealkompressionssyndrom (PAES).....	20
1.11.4.	zystische Adventitiadegeneration	20
1.12.	Komorbiditäten.....	21
1.13.	Behandlung.....	21
1.13.1.	Lifestyle-Modifikation.....	22
1.13.3.	Bewegungstraining	25
1.13.4.	interventionelle Therapie	25
1.13.5.	chirurgische Therapie	27
1.13.6.	Stammzelltherapie	28
1.14.	Prognose und Outcome.....	28
2.	Material und Methoden	29
2.1.	Statistische Analyse	30
3.	Ergebnisse.....	30
3.1.	Charakterisierung der Studienpopulation	30
3.2.	CLI.....	31
3.3.	Myokardinfarkt.....	33
3.4.	Schlaganfall	33
4.	Diskussion	34

Literaturverzeichnis38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Betroffene Gefäße der pAVK.....	2
Abbildung 2: Ablauf der Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einer IC adaptiert nach den ESC Guidelines 2017 (32).....	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Rutherford und Fontaine Klassifikation der pAVK adaptiert nach Brazeau NF et al. (16).....	5
Tabelle 3: Anamneseerhebung bei der pAVK adaptiert nach den ESC Guidelines 2017 (32) .	10
Tabelle 4: physikalische Untersuchung bei der pAVK adaptiert nach den ESC Guidelines 2017 (32).....	10
Tabelle 5: Laboruntersuchung bei Patientinnen und Patienten mit pAVK adaptiert nach den ESC Guidelines 2017 (32).....	11
Tabelle 6: ABI-Werte	16
Tabelle 7: Differentialdiagnosen der IC	18
Tabelle 8: Zusammenfassung der Indikation für die antithrombotische Therapie adaptiert nach Melfi R et al. (60)	25
Tabelle 9: Charakteristik der Studienpopulation	31
Tabelle 10: Zusätzliche miteingeschlossene Faktoren bei der CLI	31
Tabelle 11: univariate Regressionsanalyse CLI	32
Tabelle 12: multivariate Regressionsanalyse CLI	32
Tabelle 13: univariate Regressionsanalyse MCI	33
Tabelle 14: univariate Regressionsanalyse Insult.....	34
Tabelle 15: multivariate Regressionsanalyse Insult	34

Zusammenfassung

Hintergrund: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine Gefäßerkrankung, die weltweit eine steigende Anzahl an erkrankten Patientinnen und Patienten aufweist. Als zugrunde liegender Pathomechanismus gilt eine progressive Atherosklerose der peripheren Arterien. Die häufigsten klinischen Präsentationen der pAVK sind die intermittierende Claudicatio (IC) und bei Progression die kritische Extremitätenischämie (CLI). Zur Risikostratifizierung einer Progression zur CLI können diverse Biomarker herangezogen werden, die mit vaskulären Endpunkten wie Insult und Myokardinfarkt (MCI) einhergehen und die inflammatorische Komponente in atherosklerotischen Läsionen widerspiegeln. Die Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio (MHR) wurde bereits als prognostischer Marker bei koronarer Herzkrankheit etabliert. Daten für die pAVK liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor. Die vorliegende Arbeit soll daher den prognostischen Wert des Biomarkers MHR in Bezug auf die pAVK erläutern.

Methoden: In der retrospektiven Studie wurden 1124 Patientinnen und Patienten inkludiert. Dabei wurden alle Patientinnen und Patienten, die an der Abteilung für Angiologie am Universitätsklinikum in Graz zwischen 2005 und 2010 behandelt wurden, eingeschlossen. Die MHR wurde berechnet und die Kohorte wurde in Terzile unterteilt. Der Cut-off für die MHR wurde mittels operativer Kurvenanalyse zur Unterscheidung CLI versus non-CLI berechnet sowie das Auftreten von vaskulären Endpunkten wie Schlaganfall und Myokardinfarkt mittels uni- und multivariater Regression analysiert.

Ergebnisse: Die Mehrheit der Studienbeteiligten war männlich (63,0%) und das Durchschnittsalter lag bei $69,0 \pm 11,8$. Bei 82,2% der Patientinnen und Patienten lag eine arterielle Hypertonie als Komorbidität vor und bei 33,5% der Patientinnen und Patienten wurde bereits ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Anhand einer univariaten Regressionanalyse wurden die Werte für die anschließend durchgeführte multivariate Regression analysiert. Die Monozyten/HDL-Cholesterin Ratio zeigte dabei im Hinblick auf die vaskulären Endereignisse CLI, MCI und Insult kein statistisch signifikantes Ergebnis

(univariate Regression: MCI $p = 0,067$, Insult $p = 0,014$, CLI $p = 0,034$; multivariate Regression: nicht signifikant).

Conclusio: Die MHR spielt bei vielen vaskulären Entzündungen eine wichtige Rolle. Je höher die Monozytenanzahl und je niedriger das HDL-Cholesterin, desto eher kann die inflammatorische Komponente im Bereich der vaskulären Erkrankungen beobachtet werden. Bei fehlender statistischer Signifikanz in unserem Studienkollektiv erscheint die MHR jedoch als Biomarker für die Prognose der pAVK nicht aussagekräftig genug.

Abstract

Background: The peripheral artery disease (PAD) is a vascular disease, where the number of patients worldwide diagnosed with is increasing. The disease shows a progressive atherosclerosis of the peripheral arteries. The most common clinical features are the intermitted claudication (IC) und when progressing the critical limb ischemia (CLI). Meanwhile, there are diverse biomarkers to stratify the risk of progression to the CLI. Those are associated with vascular endpoints as stroke and myocardial infarction (MCI) and reveal the inflammatory components in atherosclerotic lesion. The monocyte-to-HDL ratio (MHR) is a prognostic marker for patients with coronary heart diseases. There is no data for PAD yet. The subject of this diploma thesis is to evaluate the prognostic value of the MHR as a biomarker related to the PAD.

Methods: The retrospective study contained of 1124 patients. Concluded were all patients, which were treated between 2005 and 2010 in the angiology department of the University of Medical Center in Graz. The MHR was calculated and the cohort was divided into tertile. With the help of the operating curve analysis, the cut-off for the MHR to differentiate between CLI and non-CLI was calculated and the occurrence of vascular endpoints like MCI and stroke were analyzed by the uni- and multivariate regression.

Results: The majority of the participants were male (63,0 %) and the average age was $69,0 \pm 11,8$. 82,2% of the patients suffered from hypertension as a comorbidity and 33,5% were diagnosed with diabetes mellitus. Using the univariate regression, the variables for the later used multivariate regression were analyzed. No significance of the MHR was shown compared to the vascular endpoints of CLI, MCI and stroke (univariate regression: MCI $p = 0,067$, insult $p = 0,014$, CLI $p = 0,034$; multivariate regression: non-significant).

Conclusion: The MHR plays a key role at many vascular inflammatory processes. The higher the monocyte count and the lower the HDL-cholesterol, the more likely is the observation of inflammatory components in vascular diseases. Nevertheless, due to absent of statistically

significance in our study group, the MHR appears to be little expressive for the prognosis of the PAD.

1. Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) stellt eine häufige Erkrankung dar, bei der es aufgrund einer verzögerten Diagnostizierung zu einer Progression der Erkrankung und somit zu einer kritischen Extremitätenischämie (CLI) kommen kann. Daher wurden mittlerweile einige Studien über unterschiedliche Biomarker veröffentlicht, die als prognostische Werte in Bezug auf die pAVK dienen. Diese spiegeln die inflammatorischen Komponenten in atherosklerotischen Läsionen wieder und sind mit vaskulären Endpunkten wie Insult und Myokardinfarkt (MCI) assoziiert. Die Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio (MHR) wurde als ein wichtiger Biomarker in Bezug auf die koronare Herzkrankheit (KHK) und somit atherosklerotisch bedingten Gefäßerkrankungen beschrieben (1-4). Daten, ob dies auch auf die pAVK zutrifft, sind noch nicht vorhanden. Daher soll diese Diplomarbeit erläutern, ob die MHR als Biomarker bei der Prognose der pAVK herangezogen werden kann.

1.1. Begriffserklärung

Unter dem Begriff der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit fallen alle arteriellen Erkrankungen, abgesehen von den Erkrankungen der Herzkranzgefäße und der Aorta. Hierzu zählen daher Lokalisationen wie die Karotiden, die Arteria vertebralis, die Arterien der oberen Extremität (UEAD) und die Arterien der unteren Extremität (LEAD), sowie die mesenterischen Arterien und die Nierenarterien (5). In dieser Diplomarbeit wird vorrangig auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität eingegangen.



Abbildung 1: Betroffene Gefäße der pAVK

1.2. Definition

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine Erkrankung, bei der es zu einer progressiven Atherosklerose der peripheren Arterien kommt. Der Ankle Brachial Index (ABI) liegt dabei bei $\leq 0,9$ (6).

Eine eingeschränkte arterielle Blutversorgung in der unteren Extremität wird gewöhnlich als pAVK bezeichnet und wird vorwiegend durch einer Atherothrombose verursacht. Die symptomatische als auch die symptomlose pAVK ist ein wesentlicher Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. Die wichtigsten klinischen Präsentationen der pAVK sind die intermittierende Claudicatio (IC) und die kritische Extremitätenischämie. Die IC beschreibt die Schmerzsymptome in den Muskeln der unteren Extremität, die bei Belastung auftreten und in Ruhe wieder abklingen (7).

Die kritische Extremitätenischämie wird definiert durch das klinische Erscheinungsbild sowie durch objektiv ermessene Methoden. Klinisch manifestiert sich die CLI durch einen Ruheschmerz, Hautschäden wie Gangrän oder Ulcus, oder durch Gewebsuntergang bedingt

durch eine Minderperfusion der unteren Extremität. Die Symptome persistieren dabei länger als 2 Wochen und die Patientinnen und Patienten bedürfen einer regelmäßigen Einnahme von Analgetika. Der ischämische Ruheschmerz wird typischerweise als ein brennender Schmerz im Bereich des Fußgewölbes beschrieben, der liegend auftritt und beim Sitzen abklingt. Neben den klinischen Symptomen findet man einen ABI von $<0,4$, einen systolischen Knöcheldruck von $<50-70$ mmHg, einen systolischen Zehendruck von $<30-50$ mmHg oder einen tcpO_2 von $<30-50$ mmHg (8-10).

1.3. Epidemiologie

Etwa 202 Millionen Menschen weltweit leiden an einer arteriellen Verschlusskrankheit, die die untere Extremität (LEAD) betrifft und sie ist vor allem in industrialisierten Ländern zu finden. Die LEAD tritt üblicherweise ab einem Alter von 50 Jahren auf, wobei die Anzahl der Erkrankten ab einem Alter von 65 Jahren exponentiell steigt. Bei den 80-jährigen liegt diese Rate daher bei 20%. In Ländern mit einem hohen Einkommen ist vor allem die symptomatische LEAD häufiger bei Männern zu finden, wobei sich dieser Unterschied mit dem Alter angleicht. Dagegen ist die Prävalenz der pAVK in der unteren Extremität in Ländern mit geringerem Einkommen bei Frauen häufiger als bei Männern zu finden. Bei einer unselektiven Kohortenstudie, die in Deutschland durchgeführt wurde, hat sich bei der LEAD, die durch einen ABI von unter 0,9 definiert ist, eine Prävalenz von 18% ergeben, wobei nur einer von zehn Patientinnen und Patienten eine typische IC zeigte (5). In Österreich liegt die Zahl der Patientinnen und Patienten mit einer pAVK bei circa 300.000, wobei diese mit zunehmenden Alter steigt und bei den 75-jährigen bei 30% liegt (11). Das Verhältnis einer symptomatischen zu einer symptomlosen LEAD wurde in vielen Studien mit 1:3 bis zu 1:5 dargestellt. Aufgrund des höheren Lebensalters, des Populationszuwachses, der höheren Inzidenz an Diabetes mellitus weltweit oder der Rauchgewohnheiten in den sozial ärmeren Ländern ist die totale Anzahl der LEAD-Erkrankten in den letzten Jahrzehnten um 23% gestiegen. Ab einem Alter von 60 Jahren liegen die Werte für eine Neuerkrankung an IC bei Männern zwischen 0,2 % in Island und 1% in Israel (5).

In Amerika betrifft die periphere arterielle Verschlusskrankheit 8 bis 10 Millionen Menschen und führt zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung und Mortalität im

Vergleich zu Personen ohne eine PAD, wobei dieses Risiko bei einer CLI noch weiter erhöht ist (12).

Die Inzidenz und Prävalenz einer chronischen Extremitätenischämie variiert ständig, wobei die Schätzung für die Inzidenz zurzeit bei ungefähr 500 bis 1000 Neuerkrankungen pro Jahr und pro Millionen Einwohner in Amerika und den westlichen europäischen Staaten liegt (13, 14). Die Prävalenz der CLI beträgt 12% bei Erwachsenen, dabei sind Männer dreimal häufiger betroffen als Frauen. Mit zunehmendem Alter gleicht sich dieses Verhältnis jedoch an (13).

1.4. Klassifikation

Die erste Definition der CLI wurde von Fontaine vorgeschlagen und als ein Vorhandensein von Ruheschmerzen und Gewebsuntergang in Folge einer schweren pAVK beschrieben. Hämodynamische Kriterien wurden dabei ausgeschlossen.

Im Jahr 1986 wurden die ersten „Society of Vascular Surgery/International Society of Cardiovascular Surgery SVS/ISCVS“ Richtlinien für die kritische Extremitätenischämie publiziert, in denen die Rutherford Klassifikation beschrieben wird. Diese Klassifikation fügt der klinischen Präsentation die objektiven hämodynamischen Parameter hinzu (15). In der *Tabelle 1* sind die einzelnen Fontaine- und Rutherford-Stadien zu sehen und beschrieben. CLI-Patientinnen und Patienten werden gewöhnlich zum kritischen Ende der vaskulären Erkrankung hin oft in Rutherford 4 bis 6 oder Fontaine III bis IV eingeteilt (16).

Keine dieser Klassifikationen bezieht die Wundgröße, Infektion oder die Perfusionsverhältnisse mit ein. Daher hat die „Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee“ das „Threatened Limb Classification“ System entwickelt: Risikostratifizierung basierend auf Wunden, Ischämie und Fußinfektionen (WIFI) (10).

Rutherford			Fontaine	
Grad	Kategorie	Klinik	Stage	Klinik
0	0	asymptomatisch	I	asymptomatisch
I	1	milde Claudicatio	Ia	milde Claudicatio

	2	moderate Claudicatio	Iib	moderate bis schwere Claudicatio
	3	schwere Claudicatio		
II	4	Ruhschmerz	III	Ruhschmerz
III	5	kleiner Gewebsverlust	IV	Ulcera/Gangrän
	6	großer Gewebsverlust		

Tabelle 1: Rutherford und Fontaine Klassifikation der pAVK adaptiert nach Brazeau NF et al. (16)

1.5. Risikofaktoren

Faktoren, die zur Entwicklung einer pAVK führen, sind Alter, Geschlecht, Rauchen, Diabetes Mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas und Bewegungsmangel (17).

1.5.1. Chronischer Nikotinkonsum

Ein chronischer Nikotinkonsum ist laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der wichtigste vermeidbare Grund für Krankheiten und vorzeitigem Tod. Rauchen verursacht immerhin 30% aller koronaren Herzkrankheiten, verdoppelt das Risiko für Schlaganfall und ist der Hauptgrund für das Auftreten sowie für die Progression der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (8, 18). Der Schweregrad der pAVK steigt dabei mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten, beziehungsweise das Weiterrauchen der pAVK-Patientinnen und Patienten erhöht das Risiko für eine CLI, eine Amputation oder für die Notwendigkeit invasiver Behandlungsmöglichkeiten (8). Rauchen begünstigt viele pathophysiologische Prozesse, die zu der Entwicklung von Atherosklerose, Thrombose, Insulinresistenz, Dyslipidämie, Gefäßentzündung sowie Gefäßdysfunktion führen (19). Zigaretten beinhalten

mehr als 4.000 unterschiedliche Komponente, wodurch das Verständnis über den Mechanismus der rauchinduzierten Krankheiten erschwert wird. Unter all diesen Bestandteilen wurde Nikotin als der Wichtigste in der Entstehung von Gefäßentzündung identifiziert. Nikotin erhöht durch vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen die physiologischen Parameter, wie zum Beispiel den Blutdruck oder die Herzfrequenz. Zusätzlich führen die Katecholamine zu einer vermehrten Thrombozytenaggregation. Durch den Zuwachs des Blutgerinnsels durch Thrombozytenanlagerung sowie durch die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren kommt es zur Größenzunahme von Plaques. Gemeinsam mit dem daraus resultierenden oxidativen Stress verursacht Nikotin eine Gefäßdysfunktion und inhibiert die Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) und senkt das Stickstoffmonoxid (NO). Außerdem führt es zu einer Erhöhung der Adhäsionsmoleküle und begünstigt somit das Durchdringen der Monozyten durch die Gefäßwand (19, 20).

1.5.2. Diabetes Mellitus

Diabetes Typ 1 sowie Diabetes Typ 2 sind mit einem erhöhten Risiko einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit assoziiert. Bei mit Diabetes erkrankten Patientinnen und Patienten kommt es in einem früheren Alter zur klinischen Erscheinung der pAVK. Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Diabetes mellitus, schreitet die pAVK in dieser Populationsgruppe schneller fort. Die Inzidenz der pAVK ist dabei höher, je länger der Diabetes besteht (21).

Der Diabetes beschleunigt die Atherosklerose in den Gefäßen, indem er die Thrombozytenaktivität, die Gerinnungsfaktoren und die Entzündungsmarker steigert. Dadurch besitzen Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes und pAVK ein proinflammatorisches und prothrombotisches Milieu, die zu unerwünschten kardiovaskulären Ergebnissen führen. Zusätzlich ist die pAVK aufgrund einer bestehenden Polyneuropathie in den früheren Stadien asymptomatisch (22).

1.5.3. Arterielle Hypertonie

Ein erhöhter Blutdruck zählt auch zu den bekannten Risikofaktoren einer pAVK. Der Grad der Hypertonie bestimmt dabei den Schweregrad einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Ein um 20 mmHg erhöhter systolischer Blutdruck ist mit einem um 63% erhöhten Risiko für eine pAVK assoziiert (23, 24).

1.5.4. Hyperlipidämie

Erhöhte Werte des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins, der Triglyceride und des Lipoprotein (a) sind Risikofaktoren für eine pAVK, wogegen erhöhte Werte von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein (a-1) protektiv wirken (25). Obwohl der Hyperlipidämie bei einer pAVK eher wenig Aufmerksamkeit im Vergleich zu koronaren Herzkrankheiten geschenkt wird, führt sie auch bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zu vielen unerwünschten Effekten. So erhöht die Hypertriglycerinämie das Risiko für das Voranschreiten einer Claudicatio zu einer CLI und erhöhte Lipoprotein (a)-Spiegel sind mit einer höheren Mortalität einer CLI assoziiert (8).

Prospektive Studien haben gezeigt, dass erhöhte Low-density Lipoprotein (LDL)-Levels zu einer atherosklerotischen Erkrankung führen können und ein Senken des LDL-Spiegels eine Verringerung der kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) bedingt (26).

1.5.5. Adipositas

Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Sie ist gekennzeichnet durch eine abnorme Akkumulation von Fettzellen. Die Rolle der Fettzellen besteht darin, die freien Fettsäuren nach dem Essen zu speichern und diese in einem Zustand der Unterernährung freizusetzen. Analysen der Körperzusammensetzung, die durch die Menge und Lokalisation von Fettgewebe definiert wird, haben gezeigt, dass die Bestimmung von Bauchfett eine präzisere Abschätzung des atherosklerotischen Risikos zulässt, als die des Gesamtkörpergewichtes. Dies kommt dadurch zustande, dass Bauchfett ein metabolisch aktives Gewebe ist, das in der Lage ist, Hormone zu sezernieren, die wiederum die Fettkonzentrationen, die Glukose sowie die Insulinregulation im Serum beeinflussen und somit zur Entzündung und Gefäßdysfunktion führen (20, 27).

1.5.6. Geschlecht

Das weibliche Geschlecht ist ein allgemeiner Risikofaktor für pAVK, vor allem ab einem Alter von 65 Jahren. Dabei sind die Raten in einkommensschwachen Ländern, sowie in Ländern mit mittlerem Einkommen höher, wogegen in Ländern mit hohem Einkommen das männliche Geschlecht einen Risikofaktor für die periphere arterielle Verschlusskrankheit darstellt (28).

Die Gründe für die unerwartet hohe Prävalenz der pAVK bei Frauen sind unbekannt und unerforscht (29). Diagnostische Fehler aufgrund des niedrigeren Body Mass Index (BMI), atypische Symptome oder eine längere Lebenserwartung der Frau können Ursachen dafür sein. Diese führen oft dazu, dass weibliche Personen erst in einem fortgeschrittenen Stadium einen Arzt aufsuchen, oft auch erst bei einer Präsentation einer CLI (28).

1.5.7. Alter

40 Millionen Europäerinnen und Europäer leiden an einer LEAD, die üblicherweise ab einem Alter von 50 Jahren auftritt (5). Die Prävalenz wird in Zukunft jedoch noch mehr steigen, da die Anzahl der älteren Personen immer größer wird (30).

1.5.8. Bewegungsmangel

Durch den Bewegungsmangel kommt es oft zu einem erhöhten Risiko für Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie sowie Diabetes, die alle wiederum Risikofaktoren für eine Gefäßdysfunktion und Atherosklerose sind (31).

1.6. Anamnese

Die Eigen- sowie die Familienanamnese sollte immer erhoben werden (32).

Die Anamnese sollte das Erfragen der üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Familienanamnese einer pAVK und Raucheranamnese beinhalten. Bei der Raucheranamnese

sollen dabei die gegenwärtigen sowie die Ex-Rauchergewohnheiten erfragt werden und die pack-years geschätzt werden (33).

Die Errechnung der pack-years erfolgt mit folgender Formel:

Pack years = Anzahl der Raucherjahre x Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag/20 (33)

Die Anamnese beinhaltet also die Evaluierung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten, sowie die Überprüfung der Symptome in Bezug auf unterschiedliche Gefäßbereiche. Die Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, sowie die körperliche Aktivität und die Gehleistung sollten erfragt werden, beziehungsweise die physikalische Aktivität beurteilt werden (31).

Eigenanamnese:

- Hypertonie
- Diabetes Mellitus
- Dyslipidämie
- Raucherin und Raucher/Passivraucherin und Passivraucher
- Zustand nach kardiovaskulären Erkrankungen
- Chronische Nierenerkrankung
- Sitzende Lebensweise
- Ernährungsgewohnheiten
- Positive Anamnese einer Radiotherapie bei Tumorerkrankungen
- Psychosoziale Faktoren

Transiente oder permanente neurologische Symptome

Schmerzen bei Anspannung des Armes, besonders in Assoziation mit Schwindel

Symptome, die auf eine Angina pectoris sowie eine Dyspnoe hinweisen

Bauchschmerzen, besonders beim Essen oder mit einem Gewichtsverlust assoziiert

Gehbehinderung/Claudicatio:

- Art: Müdigkeitsgefühl der Beine, Schmerzen, Krampf, Brennen, unangenehmes Gefühl
- Lokalisation: Hüfte, Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß

<ul style="list-style-type: none"> • Zeit der Auftretens: induziert durch Bewegung, beim Bergaufgehen mehr als beim Bergabgehen, Besserung bei Ruhe; chronisch
Schmerzen der unteren Extremität (inklusive Fuß) in Ruhe, Besserung bei Erhöhen der Beine
Schlecht heilende Wunden der Extremitäten
Beurteilung der physikalischen Aktivität: <ul style="list-style-type: none"> • Funktionelle Kapazität und Ursache der Behinderung
Erektile Dysfunktion

Tabelle 2: Anamneseerhebung bei der pAVK adaptiert nach den ESC Guidelines 2017 (32)

1.7. Status

Obwohl die klinische Untersuchung alleine eine relativ niedrige Sensitivität und Vergleichspräzision zeigt, ist sie verpflichtend. Neben der diagnostischen Bedeutung haben klinische Symptome auch einen prognostischen Wert (32).

Das Vorgehen ist auf *Tabelle 3* dargestellt.

<i>Tabelle 3: physikalische Untersuchung bei der pAVK adaptiert nach den ESC Guidelines 2017 (32)</i>
Auskultation und Palpation der cervikalen und supraklavikulären Regionen
Genaue Inspektion der oberen Extremität, inklusive der Hände (z.B. Farbe, Hautbeschaffenheit)
Palpation der Pulse der oberen Extremität
Blutdruckmessung beider Arme und Dokumentation einer Differenz zwischen beiden Armen
Auskultation unterschiedlicher Stellen, wie Flanken, periumbilikale Region und Leisten
Palpation des Bauches, der femoralen und poplitealen Pulse, sowie der A. dorsalis pedis und der A. tibialis posterior, Beurteilung eines Temperaturunterschiedes

Genauere Inspektion der unteren Extremität, inklusive der Füße (z.B. Farbe, Vorhandensein von Hautläsionen)

Befunde, die auf eine LEAD hinweisen, wie Haarverlust und Muskelatrophie der Waden, sollen dokumentiert werden.

Einschätzen der peripheren Neuropathie bei Diabetes oder LEAD: Sensibilitätsverlust (Test mit Monofilament), Fähigkeit Schmerz und leichten Druck zu spüren (Test mit spitzer Nadel, Watte), Störung der Vibration (128 Hz Stimmgabel), Reflexüberprüfung; Schwitzen

1.8. Labor

Die Ermittlungen sollten, wenn notwendig, von der kleinsten biologischen Auswertung bis hin zu ergänzenden laborchemischen Tests reichen (32). Die Wichtigsten sind auf *Tabelle 4* angeführt.

Tabelle 4: Laboruntersuchung bei Patientinnen und Patienten mit pAVK adaptiert nach den ESC Guidelines 2017 (32)

Routine-Tests

Nüchternblutzucker

Blutfett bei nüchternen Patientinnen und Patienten:

- Gesamtcholesterin
- Triglyceride
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin

Serumkreatinin und Kreatinin-Clearance

Urinanalyse: Harnproteine mithilfe von Harnstreifentest, Mikroalbuminurie

Blutbild

Harnsäure

Zusätzliche Tests je nach Befunde der Anamnese, klinischen Untersuchung und Routineuntersuchung

Wenn der Nüchternblutzucker >5,6 mmol/L (101 mg/dL) liegt, dann entweder glykosyliertes Hämoglobin bestimmen oder Glucose-Toleranztest durchführen, falls Zweifel bestehen
--

Lipoprotein (a) bei positiver Familienanamnese von CVD
--

Quantitative Analyse der Proteinurie bei positivem Harnstreifentest

1.9. Biomarker

1.9.1. Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio (MHR)

Monozyten machen etwa 1/5 der mononukleären Zellfraktion im peripheren Blut aus, und sind ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems. Die Monozyten spielen eine wichtige Rolle in den ersten Schritten der Progression der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Als ein immunmodulierender Prozess binden sie an den Adhäsionsmolekülen des verletzten Gefäßendothels. Sie wandern dann durch die Gefäßwand, wandeln sich in Makrophagen um und nehmen das oxidierte LDL auf. Diese Zellen differenzieren sich dann zu Schaumzellen und schütten proinflammatorische und prooxidative Zytokine aus, die wiederum T-Lymphozyten und andere Monozyten anlocken (3, 34). Die Aufgaben der Monozyten sind dabei aber nicht nur auf den Bereich innerhalb der Gefäßwand beschränkt. Sie gelangen in die Blutbahn, wo sie durch zahlreiche lösliche Botenstoffe, die mit einer Atherosklerose assoziiert sind, beeinflusst werden. Das Ergebnis der zirkulierenden Monozyten und Makrophagen führt zur Pathogenese der CVD und deren Komplikationen (3, 35). Zirkulierende Monozyten schütten in entzündlichen und prothrombotischen Stadien Gewebefaktoren aus, die sie in prokoagulante Phänotypen umwandeln (36).

Das High-density Lipoprotein (HDL), als ein antiatherosklerotischer Faktor, kann wiederum die Expression von Gewebefaktoren in Monozyten durch eine p38-Aktivierung und eine Phosphoinositide 3-Kinase-Verhinderung unterdrücken (36). HDL kann zusätzlich die proinflammatorischen und prooxidativen Effekte der Monozyten schwächen, indem es die Migration der Makrophagen, die Oxidation von LDL in der Gefäßwand und die Beförderung

von akkumuliertem Cholesterin, durch eine Steigerung des Abfluss von Cholesterin, verhindert (3, 37).

HDL ist für den Rücktransport des Cholesterins, sowie für antioxidative, antiinflammatorische, antiapoptotische, antithrombotische und antiatherosklerotische Effekte zuständig (3).

HDL behindert die Anlagerung der Monozyten in den Gefäßwänden, in dem es den Gehalt an F-Aktin erniedrigt und dadurch zu einer Verringerung der Expression von CD11b der Monozyten und der endothelialen Adhäsionsmoleküle führt. Außerdem wird dadurch auch die Monozytenaktivierung und die Proliferation der Vorläufer-Monozytenzellen kontrolliert. Diese Schritte schützen die Endothelzellen vor Entzündung und oxidativem Stress (3, 34).

Anhand dieser Beobachtungen und der Annahme, dass Monozyten und HDL-Cholesterin eine wichtige Rolle bei der Progression bzw. der Verhinderung der Atherosklerose haben, wurde ein neues Modell entwickelt, der beide Marker miteinbezieht, die Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio. Diese ist besser zur Beurteilung der Atherosklerose geeignet, als die individuelle Monozyten-Anzahl oder der HDL-Level. Eine hohe Monozyten-Zahl und ein niedriger HDL-Level sind zuständig für eine Entzündung und für oxidativen Stress (3, 38).

1.9.2. Neutrophile-zu-Lymphozyten Ratio (NLR)

Die NLR wurde kürzlich mit einer erhöhten Mortalität einer CLI in Verbindung gesetzt. Durch die Neutrophilen kommt es zu einer Ausschüttung von Metaboliten der Arachidonsäure und plättchenaktivierender Faktoren (PAFs) und somit zu einer Entzündungsreaktion (1, 39).

Eine $NLR < 3,95$ ist mit einem erhöhten Risiko für CLI bei pAVK-Patientinnen und Patienten assoziiert. Der zweiten Faktor der NLR stellt die Lymphozytenanzahl dar.

Laut einer Studie waren die Lymphozyten bei Extremitätenerhalt erhöht (1, 40). Dies könnte mit dem durch IL-16-Sekretion vermittelten Wachstum der Kollateralgefäße zusammenhängen. Das wiederum erklärt, dass Patientinnen und Patienten mit einer hohen Lymphozytenanzahl und einer somit niedrigeren NLR vermutlich eine höhere Anzahl an Kollateralgefäßen besitzen und es dadurch zu geringer Ischämie und CLI kommt (1).

1.9.3. Thrombozyten-zu-Lymphozyten Ratio (PLR)

Die Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle in der Progression der Atherosklerose. Laut neuesten Studien interagieren Thrombozyten mit Endothelzellen und Leukozyten und setzen Entzündungsfaktoren frei, die zur Adhäsion und Transmigration der Monozyten führen. Diese Monozyten begünstigen Entzündungsprozesse in der Gefäßwand und somit die atherosklerotischen Läsionen. Eine erhöhte Thrombozytenanzahl, die zu einer erhöhten PLR führt, begünstigt daher vaskuläre Ereignisse. Die NLR scheint die Gefäßentzündungen widerzuspiegeln, die PLR wiederum den Endzustand, der auch durch eine erhöhte Blutviskosität zustande kommt (2).

Kürzlich wurde auch angenommen, dass Mikropartikeln, die von den Thrombozyten abstammen, in Assoziation mit der Formation und Progression von arteriellen Thromben stehen. Eine erhöhte PLR führt daher zu einer erhöhten Mikropartikel-Produktion und somit zu einer Aktivierung der Hämostase und zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer CLI (2, 41).

1.9.4. Weiße Blutkörperchen-zu-mittlerem Thrombozytenvolumen Ratio (WMR)

Heutzutage ist bekannt, dass weiße Blutkörperchen und Thrombozyten eine wichtige Rolle bei der Atherothrombose und Atherosklerose spielen. Bei pAVK-Patientinnen und Patienten sind die Anzahl an weißen Blutkörperchen (WBC) und die Entzündungsmarker erhöht. Außerdem haben die Thrombozyten eine zentrale Rolle bei der Entstehung von arteriellen Thrombosen und in der Progression von atherosklerotischen Plaques. Sie sind auch am Beginn der Atherosklerose, durch Bindung an das entzündlich bedingte Endothel verantwortlich. Weiters hat eine Analyse gezeigt, dass eine Relation zwischen dem erniedrigten mittleren Thrombozytenvolumen (MPV) und der CLI besteht.

Eine höhere WMR entsteht daher entweder durch eine Zunahme der WBC oder einer Verminderung des MPV. Eine erhöhte WMR könnte also auf Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer CLI hindeuten (4).

1.10. Diagnostik

Die Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erfolgt gewöhnlich bei symptomatischen Patientinnen und Patienten anhand der klinischen Symptomatik, inklusive der typischen Symptome, dem Fehlen eines peripheren Pulses, den ischämisch-bedingten Hautveränderungen sowie dem Vorhandensein von Nekrosen (42).

Tastbare periphere Pulse schließen jedoch eine pAVK nicht aus, genauso wie fehlende Pulse für eine pAVK nicht beweisend sind (43).

1.10.1. ABI

Zusätzlich wird dann der ABI bestimmt, besonders um symptomatische Erkrankungen zu messen, atypische Symptome einzuschätzen, sowie asymptomatische Erkrankung zu finden. Der ABI ist ein non-invasiver Test, der den systolischen Blutdruck des Knöchels mit dem des Armes vergleicht (42).

Der ABI ermöglicht eine objektive Bewertung in der Diagnostik der pAVK. Dabei wird gewöhnlich der systolische Blutdruck am Arm in Ruhe gemessen, sowie der systolische Blutdruck an der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior. Die Berechnung ergibt sich aus der Ratio zwischen dem höheren Druck an der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior und dem höheren systolischen Druck vom linken und rechten Arm. Dabei ist wichtig zu erwähnen, dass der ABI bei der Diagnostik einer CLI im Vergleich zur pAVK weniger aussagekräftig ist. Ein ABI von 0,9-1,1 wird als normal betrachtet, wobei ein ABI von $<0,9$ pathologisch ist (44).

Der ABI in Ruhe kann normal oder grenzwertig sein, wenn ein Gefäß trotz Okklusion eine gute Kollateralperfusion zeigt. Daher soll bei bestehendem klinischen Verdacht auf eine pAVK der ABI nach Belastung gemessen werden, wodurch eine bestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit demaskiert werden kann. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen ABI von $<1,4$ aufgrund von Gefäßsteifheit, Verkalkung der Gefäße (Mediasklerose), wie es bei Diabetes oder terminaler Niereninsuffizienz der Fall ist, wird eine alternative Messung anhand des „toe brachial index“ (TBI) empfohlen (43).

Ein niedriger Messwert $<0,7$ deutet darauf hin, dass die Erkrankung fortgeschritten ist und Ulcera oder Gangrän auftreten können (45).

<i>Tabelle 5: ABI-Werte</i>	
0,9 -1,1	normale Werte
$<0,9$	pathologisch
$<0,7$	fortgeschrittene Erkrankung
$>1,4$	Mediasklerose

Bei Stenosen von $>50\%$ zeigt der ABI eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 86%. Jedoch ist er nicht in der Lage, die exakte Lokalisation der Läsion herauszufinden (46).

Der ABI wird als eine primäre Screening-Maßnahme bei der Identifizierung einer symptomatischen und asymptomatischen pAVK betrachtet. Er ist eine hilfreiche Maßnahme in der Beurteilung von Patientinnen und Patienten ohne den typischen Risikofaktoren (44).

Weitere Information zur Einschätzung einer pAVK können anhand der Durchführung eines Laufbandtests herangezogen werden, wobei es sich um einen 6-minütigen Gehetest handelt. Außerdem durch eine Duplex Sonographie, MR-/CT- und Kontrastangiographie (43).

1.10.2. Duplex Sonographie

Die Duplex Sonographie stellt einen Standard in der Detektion, Lokalisation und Einschätzung des Schweregrades einer pAVK dar. In den meisten Fällen ist dabei keine zusätzliche Diagnostik erforderlich, um eine konservative Therapie zu planen (43). Bei einer Stenose von $>50\%$ zeigt sie bei Anwendung als eine Farbduplexsonographie eine Sensitivität und Spezifität von $>90\%$ (46).

Im Falle eines unschlüssigen oder nicht vorhandenen Ultraschalls wird eine Magnetresonanzangiographie mit Kontrastmittel oder eine Computertomographie-Angiographie durchgeführt (43).

1.10.3. Computertomographie-Angiographie (CTA)

Die Computertomographie (CT) ist eine non-invasive Technik, nicht nur für die Detektion von Gefäßstenosen, sondern auch für die Plaque-Beurteilung. Besonders bei Patientinnen und Patienten mit einer pAVK sammeln sich arterielle Verkalkungen in den peripheren Gefäßen an. Bei solchen Patientinnen und Patienten ist daher eine ausreichende Veranschaulichung der Gefäßlumen aufgrund der Artefakte, die durch die Verkalkungen entstehen, gestört (47).

Die Sensitivität und Spezifität der CTA für Stenosen >50% im Bereich der Aorta/A.Iliaca liegen bei 96% und 98%, sowie im Bereich der A.femoralis/A.poplitea bei 97% und 94%. Zu den Vorteilen dieser Untersuchung zählen die Darstellung von Verkalkungen, Clips, Stents, Bypässe und vorhandene Aneurysmen (48).

1.10.4. Magnetresonanztomographie (MRA)

Die MRA ist eine exzellente Methode, um die anatomische Lokalisation und den Grad der Stenose zu bestimmen (46).

Die Sensitivität und Spezifität der MRA liegt bei ungefähr 95% für die Diagnose von segmentalen Stenosen und Okklusionen. Jedoch verleitet die MRA einen oft dazu, den Grad der Stenose zu überschätzen. Sie ist daher bei hoch verkalkten Läsionen nicht hilfreich, um den Schweregrad der Stenose einzuschätzen (48).

1.10.5. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA wird oft für die Planung von perkutanen Interventionen oder für die Identifizierung von für einen Bypass geeigneten Patientinnen und Patienten, herangezogen. Sie wird oft für die Darstellung der Arterien abwärts der Knieregion gebraucht, da hier andere Bildgebungen für die Feststellung, für einen peripheren Bypass geeignete Gefäße, nicht ausreichen (48).

1.11. Differentialdiagnosen

Die Differentialdiagnosen der peripheren vaskulären Erkrankung beinhalten muskuloskeletale und neurologische Ursachen. Das häufigste Zustandsbild, welches eine periphere vaskuläre Erkrankung nachahmt, ist die Spinalkanalstenose. Spinalstenosen verursachen eine Kompression der Cauda Equina, welche einen Schmerz, der in beide Beine ausstrahlt, bedingt. Der Schmerz tritt dabei beim Gehen oder längerem Stehen auf und verschwindet in Ruhe nicht sofort.

Weitere Differentialdiagnosen sind akute Embolien, tiefe oder oberflächliche Venenthrombosen, das Restless leg-Syndrom, systemische Vaskulitiden, nächtliche Beinkrämpfe oder Sehnenzerrungen, die periphere Neuropathie und Arthritiden (49).

<i>Tabelle 6: Differentialdiagnosen der IC</i>
Spinalkanalstenose
akute Embolie
Popliteakompressionssyndrom
zystische Adventitiadegeneration
fibromuskuläre Dysplasie der A. Iliaca oder der Unterschenkelarterien
periphere Neuropathie
Vaskulitiden
Arthritiden
tiefe oder oberflächliche Venenthrombosen
Restless leg-Syndrom
Sehnenzerrungen

Zusätzlich können auch andere vaskuläre Ursachen neben der atherosklerotischen peripheren arteriellen Erkrankung eine Claudicatio verursachen. Diese sind das Popliteakompressionssyndrom, die zystische Adventitiadegeneration, fibromuskuläre Dysplasie der A. Iliaca oder der Unterschenkelarterien und Vaskulitiden wie die Thomboangitis obliterans, Takayasu arteritis oder die Riesenzellarteriitis. Selten werden eine Arthritis, Myositis und ein Kompartmentsyndrom mit einer vaskulären Claudicatio verwechselt. Patientinnen und Patienten mit einer Obstruktion der V. Iliaca können eine venös-bedingte Claudicatio entwickeln (50).

1.11.1. Spinalkanalstenose

Die Spinalkanalstenose ist ein Zustandsbild, bei dem das Rückenmark und die Nervenwurzeln durch verschiedene pathologische Faktoren komprimiert werden. Dadurch kommt es zu Symptomen, wie Schmerzen, Schwäche und Taubheit (51).

Sie tritt häufig bei Personen >60 Jahren auf. Viele Ursachen korrelieren mit der Entstehung der Spinalkanalstenose, gehäuft ist die symptomatische Spinalkanalstenose im Rahmen von degenerativ-bedingten Veränderungen zu finden. Symptome werden durch eine Reduktion des interlaminären Spaltes hervorgerufen und dadurch auch verstärkt. Diese treten vor allem bei längerem Stehen auf. Zusätzlich kann Gehen die Symptome verstärken, da der Sauerstoffbedarf der Nervenwurzeln, vor allem im Fall eines gesteigerten Druckes im intrathekalen Raum, den vorhandenen Blutfluss übersteigt. Neurologische Symptome, wie eine Claudicatio entstehen daher am häufigsten als ein Ergebnis einer Ischämie oder einer mechanischen Kompression der Nervenwurzel (52).

1.11.2. periphere Neuropathie

Periphere Neuropathien können metabolische, systemische und toxische Ursachen als Ursprung haben. Ursachen, die in Betracht gezogen werden sollen, sind:

- Diabetes mellitus
- Chronischer Alkoholkonsum
- Nahrungsmangelzustände (z.B.: B1, B6, B12, Vitamin E)
- Entzündliche Erkrankungen (z.B.: Vaskulitiden)
- Hypothyreoidismus
- Autoimmunerkrankungen (z.B.: Sjögren-Syndrom, Lupus, Rheumatoide Arthritis)
- Infektionen (z.B.: Lyme Disease, Epstein-Barr-Virus (EBV), Hepatitis C, Humane Immundefizienz-Virus (HIV), Gürtelrose, Lepra)
- Guillain-Barre Syndrom
- Toxisch (z.B.: Schwermetalle, Chemikalien)
- Chemotherapie

- Medikamente (z.B.: Antibiotika, Herzkreislauf-Medikamente)
- Tumore (sekundär durch Kompression oder mit paraneoplastischen Syndromen assoziiert)
- Trauma/Verletzung
- Multiple Myelome und deren Behandlung
- Angeborene Erkrankungen (z.B.: Charcot-Marie-Tooth-Syndrom, Amyloidose)

Die häufigsten auftretenden Symptome der peripheren Neuropathie sind Taubheit und Parästhesie, sowie Schmerzen, Schwäche und Verlust der Muskeldehnungsreflexe (53).

1.11.3. Popliteakompressionssyndrom (PAES)

Das Popliteakompressionssyndrom entsteht durch ein ungewöhnliches Verhältnis der A. poplitea und der myofaszialen Strukturen der Fossa poplitea. Die häufigsten Symptome, die auftreten können, sind ein intermittierender Schmerz der Füße und Waden bei Bewegung. Das PAES kann zu einer Thrombose in der A. poplitea, Stenosen, distale arterielle Thrombembolien oder arteriellen Aneurysmen führen.

Obwohl das PAES eine seltene Erkrankung darstellt, ist es als eine wichtige Differentialdiagnose bei IC, krampfartigen Schmerzen und Schwäche, vor allem der Waden bei jungen Patientinnen und Patienten, gewöhnlich unter 30 Jahren, anzusehen.

Bei der klinischen Untersuchung kann ein abgeschwächter oder nicht vorhandener Puls bei verstärkter Beugung des Fußes vorliegen, oder auch Symptome einer verminderten Perfusion wie Blässe, in akuten Fällen eine Zyanose der Extremitäten und ein Temperaturunterschied zwischen der unteren Extremität (54).

1.11.4. zystische Adventitiadegeneration

Die zystische Adventitiadegeneration der A. poplitea ist eine seltene Erkrankung unbekannter Ätiologie. Diese kann sich als eine IC der Waden, gewöhnlich unilateral und bei Patientinnen und Patienten im mittleren Alter, die nicht rauchen und sonst keine Risikofaktoren der Atherosklerose haben, zeigen. Sie ist durch Bildung von mehreren Zysten mit klarem oder gelblich-viskösem Material und reich an Mucoproteinen und Mucopolysacchariden

charakterisiert. Die Zysten sind in der Adventitia lokalisiert und führen so zu einer Kompression des Gefäßlumens und somit zu einer Obstruktion. Bei Muskelaktivität oder Beugung des Knies können die Zysten die Arterien verengen, was den Schmerz der Patientinnen und Patienten erklärt. Die arteriellen Pulse können im betroffenen Bein in der Neutral-Null-Stellung normal sein und bei Beugung an Intensität abnehmen oder ganz verschwinden (55).

1.12. Komorbiditäten

Die pAVK ist in ungefähr 50% der Patientinnen und Patienten mit einer CVD assoziiert und in bis zu 20% der Patientinnen und Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung. Im Fall einer CLI steigt dies auf bis zu 90% bei CVD und auf bis zu 60% bei zerebrovaskulären Erkrankungen an (44).

CLI-Patientinnen und Patienten sind oftmals medizinisch frail und haben daher signifikante Komorbiditäten, wie eine koronare Herzkrankheit sowie Veränderungen der Karotiden und Nierenarterien. Patientinnen und Patienten mit einer pAVK haben eine hohe Prävalenz an CVD zu erkranken, wodurch das Risiko der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität deutlich steigt (56).

Die Prävalenz für eine Erkrankung der Karotiden bei Patientinnen und Patienten mit einer pAVK liegt bei 10-30%. Da an pAVK Erkrankte ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besitzen, soll regelmäßige eine Kontrolle der Karotiden erfolgen. Außerdem haben Patientinnen und Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ein erhöhtes Risiko der renovaskulär-bedingten Hypertension (56).

1.13. Behandlung

Die Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit besteht in der Linderung der Symptome, sowie der Prävention einer Progression mit schlechtem Outcome und Komplikationen (57).

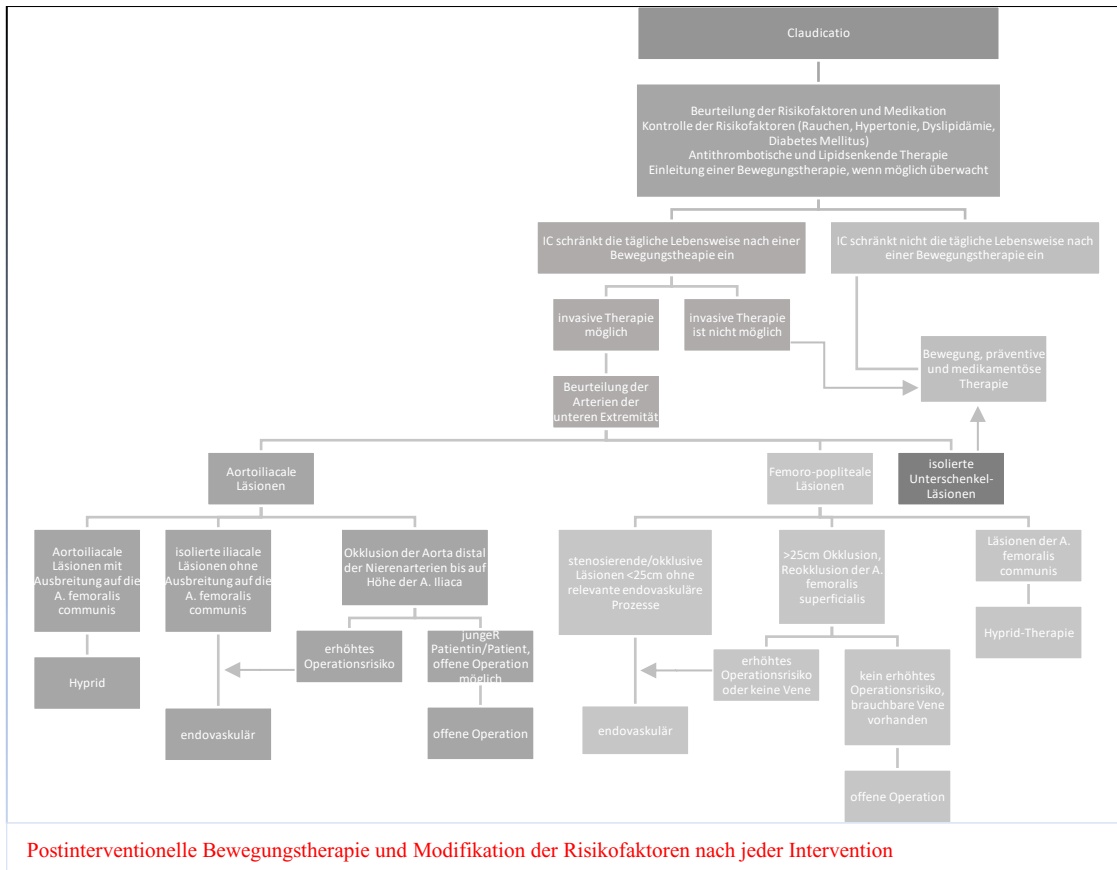


Abbildung 2: Ablauf der Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einer IC adaptiert nach den ESC Guidelines 2017 (32)

1.13.1. Lifestyle-Modifikation

Die Patientinnen und Patienten profitieren von einer signifikanten Lebensstiländerung, inklusive einer Änderung der Ernährung und einer Steigerung der physikalischen Aktivität. Patientinnen und Patienten, die trotz einer medizinischen Behandlung symptomatisch bleiben und solche, die Symptome einer CLI zeigen, werden oft zu endovaskulären oder chirurgischen Revaskularisationsmaßnahmen herangezogen (57).

Der Schweregrad der pAVK korreliert außerdem mit dem Ausmaß an chronischem Nikotinkonsum (58). Die Raucherentwöhnung bei Patientinnen und Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit verringert die Progression der Krankheit und kann dabei auch die Gehstrecke erhöhen (59).

Übergewicht oder Adipositas sind mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet. Daher kann ein Gewichtsverlust bei Patientinnen und Patienten mit einer pAVK die IC-Symptomatik potentiell verbessern (59).

1.13.2. medikamentöse Therapie

Eine Modifikation der Risikofaktoren und die Einnahme von kardioprotektiven Medikamenten, wie Antihypertensiva, Statine und Thrombozytenaggregationshemmer stellen den Meilenstein der medizinischen Behandlung dar (60).

Die “American Heart Association/American College of Cardiology” (AHA/ACC) -Leitlinien für die Behandlung der Dyslipidämien empfehlen, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer klinisch symptomatischen kardiovaskulären Erkrankung auf hochwirksame Statine eingestellt werden sollen, um das atherosklerotische kardiovaskuläre Risiko bei Erwachsenen zu verringern (53, 54). Bei Patientinnen und Patienten mit hochwirksamen Statinen kommt es im Vergleich zu solchen ohne Statin-Einnahme zu einer 30%-igen Reduktion der Mortalität sowie einer 30-40%-igen Reduktion des Risikos einer Amputation. Mittelwirksame Statine zeigen dabei auch einen günstigen Zusammenhang bezüglich eines Extremitätenverlustes und Mortalität (62).

a) Therapie der arteriellen Hypertonie

Eine Kontrolle des Blutdrucks bei Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischen und/oder kardiovaskulären Erkrankung führt dabei zu einer Verminderung der kardiovaskulären Mortalität. Der Bluthochdruck soll entsprechend der European Society of Cardiology (ESC)-Guidelines behandelt werden und bei <140/90 mmHg liegen (51). Dabei sind beta-Blocker und Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer die am häufigsten verschriebenen Antihypertensiva (63).

Obwohl nicht-selektive beta-Blocker bei Patientinnen und Patienten mit einer pAVK kontraindiziert sind, wirken neuere beta-Blocker wie Carvedilol und Nebivolol aufgrund eines vasodilatativen Effektes vielversprechender (64).

ACE-Hemmer weisen auch eine vasoprotektive Wirkung, inklusive eine Inhibition in vielen Schritten der Atherogenese, auf. Die Behandlung von hypertensiven Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko und pAVK soll daher mit ACE-Hemmern und/oder beta-Blockern erfolgen, jedoch basieren hier die Guidelines nur auf Placebokontrollierte Studien (64).

In einer Reanalyse der ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)-Daten ergab ein systolischer Blutdruck von <120 mmHG und einer von ≥ 160 mmHg, sowie ein diastolischer Blutdruck von <70 mmHg eine höhere Rate an peripherer arterieller Verschlusskrankheit (65).

b) Thrombozytenaggregationshemmer

Die medikamentöse Standardtherapie ist eine antithrombotische Therapie mit Aspirin und P2Y12-Inhibitoren. Aspirin inhibiert dabei die Cyclooxygenase (COX)-1 irreversibel und verhindert dadurch die thrombozytenabhängige Bildung von Thromboxan. P2Y12-Inhibitoren sind Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Clopidogrel und Prasugrel sind Prodrugs und benötigen eine Aktivierung durch Leberenzyme. Ticagrelor ist ein direkter nicht-selektiver Hemmer von P2Y12 (66).

Eine Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wird bei symptomatischen Patientinnen und Patienten empfohlen, sowie bei Patientinnen und Patienten nach endovaskulären und chirurgischen Maßnahmen. Dabei soll eine Monotherapie mit Clopidogrel einer mit Aspirin bevorzugt werden. Eine duale Therapie ist nach infrainguinalen Stent für mindestens einen Monat empfohlen und sollte nach einer Operation mit einer Gefäßprothese in Betracht gezogen werden (60).

Vorliegende Daten zeigen, dass Clopidogrel einen größeren Effekt als Aspirin in der Reduktion von vaskulären Ereignissen bei Patientinnen und Patienten mit pAVK hat (57).

LEAD	Monotherapie (Aspirin oder Clopidogrel)	Duale Therapie (Aspirin und Clopidogrel)
-------------	--	---

asymptomatisch	III A	
symptomatisch	I A	
endovaskuläre Revaskularisation	einen Monat danach: I Ia C	für einen Monat nach der Behandlung: I Ia C
chirurgische Revaskularisation	IIb B	

Tabelle 7: Zusammenfassung der Indikation für die antithrombotische Therapie adaptiert nach Melfi R et al. (60)

1.13.3. Bewegungstraining

Beaufsichtigte Bewegungsprogramme werden als Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung von IC empfohlen. Bewegungsprogramme kombiniert mit einer Risikomodifikation stellen eine Möglichkeit in der Änderung des klinischen Verlaufs der pAVK dar. Ziele der Bewegungstherapie sind die Reduktion der Symptome, die Verbesserung der Bewegungskapazität, die Verringerung der physikalischen Einschränkungen, sowie die Minimierung der kardiovaskulären Ereignisse. Durch die Bewegung werden die Gehzeit sowie die Gehstrecke erhöht (67). Die Patientinnen und Patienten sollen sich dabei mindestens drei Mal pro Woche bewegen, entweder alleine oder durch Teilnahme an beaufsichtigten Bewegungsprogrammen, die eine Bewegung auf einem Laufband ermöglichen. Studien zeigen außerdem, dass beaufsichtigte Programme die Gehfähigkeit bedeutend mehr verbessern als jene, die nicht beaufsichtigt werden. Nach drei Monaten, konnten Patientinnen und Patienten mit einem beaufsichtigten Bewegungsprogramm im Gegensatz zu jenen ohne einer Beaufsichtigung 180 Meter weiter gehen (68).

Randomisierte klinische Studien zeigen also immer wieder, dass durch eine beaufsichtigte Bewegung am Laufband die totale Gehstrecke und schmerzfreie Zeit am Laufband bei Patientinnen und Patienten mit pAVK und IC zunimmt (69).

1.13.4. interventionelle Therapie

Eine Revaskularisation wird gewöhnlich Patientinnen und Patienten mit einer pAVK empfohlen, die eins dieser drei klinischen Symptome aufweisen:

1. eine lifestyle-limitierende IC, die nicht auf eine konservative Therapie anspricht
2. eine CLI
3. oder eine akute Extremitätenischämie (70)

Die Rolle der Revaskularisation liegt darin, die Lebensqualität und den funktionellen Status zu verbessern. Laut den ESC-Guidelines soll im Vergleich zu den ACC/AHA-Guidelines eine endovaskuläre Revaskularisation bei einer femoropoplitealen Erkrankung auch bei Okklusionen von <25 cm erfolgen (71). Dabei ist der initiale Erfolg bei Okklusionen im Vergleich zu Stenosen geringer. Auch sind längere Läsionen öfter mit Restenosen assoziiert (70).

Die endovaskuläre Behandlung der symptomatischen pAVK wird weitverbreitet akzeptiert und wird heutzutage als primäre Revaskularisationsmaßnahme in vielen klinischen und anatomischen Gegebenheiten empfohlen. Für die Behandlung einer Erkrankung der A. femoralis superficialis und A. poplitea existiert eine große Anzahl an Maßnahmen, wie zum Beispiel Implantat-basierte Technologien wie Metallstents, „covered“ Stents und medikamentenfreisetzungsfähige Stents. Außerdem gibt es auch Implantat-freie Technologien, sowie Geräte der Atherektomie (72).

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) der A. femoralis superficialis und A. poplitea zeigt eine hohe initiale Erfolgsrate, trotzdem kommt es in 60% der Fälle zu einer Restenose. Obwohl oft von einem verbesserten Outcome berichtet wird, kann die dynamische Belastung eine Fraktur des Stents und eine Restenose verursachen. Aufgrund dessen kam es zu der Entwicklung eines Medikament-freisetzenden Ballonkatheters (DCB) (72).

Die zwei Hauptarten der endovaskulären Behandlung sind:

- Ballon-Angioplastie mit Stenting: Diese Maßnahme verwendet einen Ballonkatheter, der mithilfe eines Drahtes geführt wird und zu einer Erweiterung der Öffnung und

damit zu einem erhöhten Blutfluss führt. Manche neuere angioplastische Technologien verwenden auch Medikament-freisetzende Ballonkatheter, um die Zellproliferation und Restenose nach der Behandlung zu vermindern. Außerdem können auch noch Metallstents oder Medikament-freisetzende Stents inseriert werden (73).

- Atherektomie: Diese Prozedur wird auch mithilfe eines Katheters durchgeführt, um Plaques aus den Blutgefäßen zu entfernen und das Gefäßlumen zu eröffnen. Sie kann alleine oder in Kombination mit einer Angioplastie mit Ballonkatheter verlaufen, um die Platzierung eines Stents zu erleichtern, oder um die Durchgängigkeit bei Weglassen von Stents zu verbessern. Die Atherektomie entfernt Plaques durch unterschiedliche Mechanismen, wie zum Beispiel durch Lasern, Bohren, Schleifen, Beschneiden und Abschaben (73).

1.13.5. chirurgische Therapie

Obwohl eine perkutane Behandlung die initiale Maßnahme für eine Revaskularisation darstellt, wird die A. femoralis communis aufgrund der leichten Zugänglichkeit und der Assoziation der Endarterektomie mit einem guten Langzeitoutcome chirurgisch behandelt. (74) Außerdem wird eine chirurgische Revaskularisation oft bei Erkrankungen der A. femoralis oder A. poplitea bevorzugt, also in Regionen, die eine erhöhte Beschädigung des Stents aufgrund von vermehrter Kompression, Torsion und Überdehnung durch eine Extension und Flexion der Hüfte und des Knies zeigen (70).

Der chirurgische Bypass ist eine der Hauptbehandlungsmaßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit einer lebenslimitierenden Claudicatio oder CLI (75).

Das optimale Material für einen Bypass variiert je nach Lokalisation der Läsion, den Abflussbedingungen, der Verfügbarkeit des Materials und dem Vorhandensein oder Fehlen von Infektionen. Für einen Bypass an der Aorta oder Iliaca werden meist prothetische Stoffe wie Polyester oder Polytetrafluoroethylene verwendet. Im infra-inguinalen Bereich wird eine autologe Vene (z.B. V. saphena magna) bevorzugt (32).

Ist eine Revaskularisation nicht ausreichend, kann eine Amputation notwendig sein.

Die Amputationsraten variieren in erster Linie mit dem Schweregrad der Erkrankung. Es wurde nachgewiesen, dass CLI-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den restlichen pAVK-Patientinnen und Patienten ein viel höheres Risiko einer Amputation zeigen (76).

Definitionsgemäß werden Patientinnen und Patienten mit einer CLI durch eine „major und minor amputation“ der unteren Extremität sowie der Wundheilung, ischämischen Schmerz und anderen großen ungünstigen Extremitätenereignissen beschrieben. Die „major amputation“ wird dabei definiert als eine Prozedur, die auf Höhe des Knöchels oder darüber in eine Amputation resultiert. Dabei stellen „below-knee“ Amputationen eine Amputation der Tibia unterhalb des Knies und überhalb des Knöchels dar und „above-knee“ Amputationen solche überhalb des Knies dar (77). Eine „minor amputation“ ist dabei als eine Prozedur, die in einer Amputation unterhalb des Knöchels (Fuß oder Zehe(n)) endet, definiert (78).

1.13.6. Stammzelltherapie

Eine große Anzahl an durchgeführten Studien zeigt, dass eine Stammzelltransplantation geschädigte Zellen und geschädigtes Gewebe regenerieren und die kardiovaskulären Funktionen verbessern kann (79).

Der therapeutische Gebrauch der Stammzellen zeigt eine neue interessante Möglichkeit der Behandlung vaskulärer Komplikationen des Diabetes mellitus und der pAVK (80).

Bei Patientinnen und Patienten mit einer hochgradigen atherosklerotischen Erkrankung der arteriellen Zirkulation bewirkt eine Verabreichung von Stammzellen, die im Stande sind angiogenetische Funktionen zu aktivieren, eine Formation von neuen Gefäßen, wodurch die Perfusion der betroffenen Extremitäten verbessert wird. Eine gesteigerte Blutversorgung kann ischämische Episoden verhindern und zur Erneuerung der skeletomuskulären Strukturen herbeiführen (81).

1.14. Prognose und Outcome

Neben dem Risiko von zerebrovaskulären Ereignissen, haben Patientinnen und Patienten mit einer KHK ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt und Herztod.

In viele Studien wurde gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen, aber auch asymptomatischen LEAD, ein erhöhtes Risiko für Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität besitzen. Dies ist auch nach einer Behandlung der Risikofaktoren zu sehen. Bei einem ABI von $\leq 0,90$ verdoppelt sich das 10-jährige Risiko für koronare Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und für die Gesamtmortalität. Nach 5 Jahren, zeigen Patientinnen und Patienten mit einer IC einen Myokardinfarkt und eine Mortalität von 10-15% (5).

Nach 5-10 Jahren berichten mehr als 70% der Patientinnen und Patienten entweder von keiner Veränderung oder einer Verschlechterung der Symptomatik, wobei 20-30% eine Progression der Symptomatik zeigen und daher eine Intervention benötigen. Bei weniger als 10% der Patientinnen und Patienten kommt es zu einer Amputation. Es wird geschätzt, dass es bei ungefähr 15 bis 20% aller Patientinnen und Patienten mit einer pAVK zu einem Fortschreiten der IC zu einer CLI kommt (82).

Patientinnen und Patienten mit einer IC leiden an signifikanten funktionalen Limitationen, und ungefähr 5% dieser Patientinnen und Patienten benötigt in 5 Jahren eine Amputation der unteren Extremität. Die CLI zeigt dabei eine 1-Jahres-Mortalität von 20% (78).

2. Material und Methoden

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden 1124 Patientinnen und Patienten mit einer pAVK, die am Universitätsklinikum Graz behandelt wurden, eingeschlossen. In dieser Studie liegen keine Ausschlusskriterien vor.

Die Diagnose und Einteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erfolgte anhand der klinischen Untersuchung, des ABI und der Duplex-Sonographie laut der TASC II-Kriterien in der Ambulanz. Die pAVK wurde nach der Fontaine Klassifikation eingeteilt, die CLI wurde als pAVK mit ischämischen Ruheschmerz und/oder Hautulzerationen/-gangrän definiert. Die Patientinnen und Patienten erhielten entweder eine konservative oder eine endovaskuläre Therapie. Am Aufnahmetag erfolgte eine ausführliche Anamnese inklusive Erfragung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der bestehenden Komorbiditäten der

Patientinnen und Patienten sowie eine klinische Untersuchung. Ergänzend wurde bei allen Patientinnen und Patienten eine Bestimmung eines Aufnahmelaors durchgeführt.

2.1. Statistische Analyse

Die Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median und Quartilsabstand (IQR) bei kontinuierlichen Variablen und als Häufung bei kategorialen Variablen angegeben. Die potentiell prognostischen Werte der MHR wurde anhand der univariaten logistischen Regression analysiert und deren Assoziation zu den Endpunkten der CLI, des Herzinfarktes und Schlaganfalls wurde evaluiert. Variablen, die bei der univariaten logistischen Regressionsanalyse eine Signifikanz zeigten, wurden für die mutivariate logistische Regressionsanalyse herangezogen. Die finalen Variablen wurden anhand der „stepwise“- Rückwärtselimination ermittelt. Die Entscheidung Variablen zu eliminieren, erfolgte anhand des Plausibilitätsquotiententests. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind als p-Wert und odds ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) veranschaulicht. Ein p-Wert von unter 5% ist als signifikant anzusehen. Die Daten wurden mithilfe von SPSS analysiert.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Studienpopulation

In dieser Studie wurden 1124 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose pAVK eingeschlossen. Dabei war die Mehrheit der Beteiligten von männlichem Geschlecht (63,0%), nur 37,0% waren weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei $69,0 \pm 11,8$. Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren besteht bei 82,2% eine arterielle Hypertonie und bei 33,5% ein Diabetes mellitus (DM). 48,0% der Patientinnen und Patienten erhielten eine Therapie mit Clopidogrel und 62,2% eine mit Aspirin. (Tabelle 8)

Charakteristik	Mean \pm SD Median (IQR)
----------------	-------------------------------

	n (%)
Alter	69 ± 11,8
männliches Geschlecht	708 (63,0%)
weibliches Geschlecht	416 (37,0%)
arterielle Hypertonie	924 (82,2%)
Diabetes mellitus	377 (33,5%)
Clopidogrel	540 (48,0%)
Aspirin	699 (62,2%)

Tabelle 8: Charakteristik der Studienpopulation

3.2. CLI

Bei der CLI wurden neben den oben angeführten Risikofaktoren auch eine Thrombozytose, das MPV sowie das C-reaktive Protein (CRP) und die MHR berücksichtigt. Bei 96,6% der Patientinnen und Patienten konnte keine Thrombozytose festgestellt werden. Das MPV liegt im Durchschnitt bei $10,7 \pm 0,9$. Das mediane CRP beträgt in diesem Studienkollektiv 4,1 und die MHR 0,01.

	Mean ± SD Median (IQR) n(%)
CRP	4,1 (1,7 – 11,2)
Thrombozytose: nein	1075 (95,6%)
ja	49 (4,4%)
MPV	10,7 ± 0,9
Mono/HDL *100	0,010 (0,007 – 0,014)

Tabelle 9: Zusätzliche miteingeschlossene Faktoren bei der CLI

Zunächst wurde der Zusammenhang anhand einer univariaten Regressionsanalyse dargestellt.

	Sign.	OR (95% IC)
Alter	<0,001	1,052 (1,039 - 1,065)
CRP	<0,001	1,015 (1,010 - 1,020)
männliches Geschlecht	0,005	0,688 (0,531 - 0,892)
DM	<0,001	2,487 (1,911 - 3,236)
MPV	0,017	0,841 (0,729 - 0,969)
Thrombozytose	<0,001	3,436 (1,915 - 6,165)
Mono/HDL*100	0,034	1,152 (1,010 - 1,313)
Art. Hypt	0,622	

Tabelle 10: univariate Regressionsanalyse CLI

Die univariate Regressionsanalyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang der CLI mit dem Alter ($p = <0,001$), dem CRP ($p = <0,001$), dem männlichen Geschlecht ($p = 0,005$), dem Diabetes mellitus ($p = 0,001$), dem MPV ($p = 0,017$), einer Thrombozytose ($p = <0,001$) und der MHR ($p = 0,034$). Bei der arteriellen Hypertonie lässt sich kein Zusammenhang ($p = 0,622$) darstellen.

Die signifikanten Werte wurden dann in der multivariaten Regressionsanalyse berücksichtigt.

	Sign.	OR (95% IC)
Alter	<0,001	1,046 (1,032 - 1,060)
CRP	<0,001	1,012 (1,007 - 1,017)
DM	<0,001	2,009 (1,511 - 2,990)
MPV	0,037	0,846 (0,728 - 0,990)
Thrombozytose	0,15	2,303 (1,178 - 4,502)
männliches Geschlecht	nicht signifikant	
Mono/HDL*100	nicht signifikant	

Tabelle 11: multivariate Regressionsanalyse CLI

Bei der multivariaten Regression zeigt sich, dass die einzelnen Faktoren (Alter: $p = <0,001$, CRP: $p = <0,001$, DM: $p = <0,001$, MPV: $p = 0,037$) mit Ausnahme der Thrombozytose ($p = 0,15$) einen Einfluss auf die CLI haben. Die MHR zeigt sich dabei als statistisch nicht signifikant.

3.3. Myokardinfarkt

	Sign.	OR (95% IC)
Alter	0,170	
CRP	0,130	
männliches Geschlecht	0,404	
DM	0,350	
Plavix	0,305	
Mono/HDL*100	0,067	
Arterielle Hypertonie	0,998	

Tabelle 12: univariate Regressionsanalyse MCI

Beim MCI zeigt sich kein signifikantes Verhältnis mit dem Alter ($p = 0,170$), dem CRP ($p = 0,130$), dem Geschlecht ($p = 0,404$), dem DM ($p = 0,350$), der MHR ($p = 0,067$), der arteriellen Hypertonie ($p = 0,998$) und der Einnahme von Plavix ($p = 0,305$).

Deshalb wurde hier auch keine multivariate Regression durchgeführt.

3.4. Schlaganfall

	Sign.	OR (95% IC)
Alter	0,850	
CRP	<0,001	1,009 (1,005 - 1,013)
männliches Geschlecht	0,588	
DM	0,383	
Plavix	0,073	1,480 (0,964 - 2,271)

ASS	0,001	0,492 (0,321 - 0,753)
Mono/HDL*100	0,014	1,223 (1,041 - 1,437)
Arterielle Hypertonie	0,068	

Tabelle 13: univariate Regressionsanalyse Insult

Die univariate Regression beim Schlaganfall zeigt eine statistische Signifikanz bezüglich des CRP ($p = <0,001$), der Plavixaufnahme ($p = 0,073$), der Aspirineinnahme ($p = 0,001$) und der MHR ($p = 0,014$).

Es zeigt sich keine wesentliche Signifikanz mit dem Alter ($p = 0,850$), dem Geschlecht ($p = 0,588$), dem DM ($p = 0,383$) und der arteriellen Hypertonie ($p = 0,068$).

	Sign.	OR (95% IC)
CRP	<0,001	1,009 (1,005 - 1,014)
Plavix	0,045	1,593 (1,012 - 2,510)
ASS	0,17	0,581 (0,373 - 0,906)
Mono/HDL*100	nicht signifikant	

Tabelle 14: multivariate Regressionsanalyse Insult

Die signifikanten Werte werden daher für eine multivariate Regression herangezogen. Dabei sind das CRP ($p = <0,001$) und das Plavix ($p = 0,045$) als statistisch signifikant anzusehen, die MHR und das Aspirin ($p = 0,17$) dabei nicht.

4. Diskussion

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine häufige und unterdiagnostizierte Krankheit (1). Durch den verzögerten Beginn der Behandlung kann es daher zu einer Progression der Erkrankung mit der Entwicklung einer CLI kommen (2). Weltweit gibt es etwa 202 Millionen Menschen, die an einer arteriellen Verschlusskrankheit, der die untere

Extremität betrifft, leiden. Es wird geschätzt, dass es bei ungefähr 15 bis 20% aller Patientinnen und Patienten mit einer pAVK zu einem Fortschreiten zu einer CLI kommt (5, 82).

Wie in zahlreichen Publikationen bereits gezeigt, stehen die vaskulären Erkrankungen mit ihren unterschiedlichen Endpunkten in enger Beziehung zueinander und treten sehr häufig synchron auf (1, 2, 4). Dies konnte auch in unserem Studienkollektiv gezeigt werden, da 7,9% der Patientinnen und Patienten mit CLI auch bereits einen Insult und 4,3% bereits einen Myokardinfarkt durchgemacht haben. Auch wurden in den letzten Jahren einige Biomarker-Studien durchgeführt, die zeigen, dass Patientinnen und Patienten einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CLI ausgesetzt sind. Anhand dieser wurde demonstriert, dass ein erhöhter NLR und ein erhöhter PLR mit einem erhöhten Risiko der CLI einhergehen. Auch ein hoher WMR weist eine signifikante Relation in Hinsicht auf die CLI auf, sowie sind diese Biomarker auch bei anderen vaskulären Endpunkten von Bedeutung. Je höher der PLR, NLR und WMR und somit je höher der WBC und niedriger der MPV, desto wahrscheinlicher kam es zum Auftreten einer CLI beziehungsweise anderer vaskulärer Endereignisse (1, 2, 4). Alle diese Risikomodelle basieren auf die Erkenntnis, dass Thrombozyten und Leukozyten eine wichtige Rolle in der Entwicklung und in der Verschlechterung der Atherosklerose und Atherothrombose spielen. Der Einfluss der inflammatorischen Prozesse und somit der weißen Blutkörperchen in atherosklerotischen Läsionen wurde bereits bei zuvor durchgeführten Studien gezeigt (4). Dabei sind Monozyten auch in den inflammatorischen Prozessen inkludiert und begünstigen somit alle Stadien der Atherosklerose. Aktivierte Monozyten setzen pro-inflammatorische Zytokine frei, die die Gefäßwand schädigen und auch zu Plaquerupturen führen können. So begünstigen ein niedriges HDL-Cholesterin und eine hohe Monozytenanzahl eine Entzündung (83).

Im Jahr 2017 zeigte die Studie von *Aydin et al.*, dass die MHR bei Patientinnen und Patienten mit einer primären Hypertonie im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht war. Auch war die MHR in der Gruppe der Beteiligten mit primärer Hypertonie und asymptomatischen Organschaden höher als bei denjenigen ohne einen Schaden (84). Eine signifikante Assoziation zwischen einer hohen MHR und einem hohen CRP bei Patientinnen und Patienten mit einer infektiösen Endokarditis und normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion wurde 2017 von *Wei et al.* dargestellt, womit die Relevanz der MHR in der Prognose von

entzündlichen Erkrankungen demonstriert wurde (85). Der Zusammenhang zwischen der MHR und dem CRP wurde auch bei Patientinnen und Patienten mit einem STEMI (ST-elevation myocardial infarction), die mit einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) behandelt wurden, sowie bei Patientinnen und Patienten mit einem langsamen Koronararterienfluss und mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) bestätigt (86).

Außerdem zeigte 2016 eine Querschnittsstudie von 1229 CAD-Patientinnen und Patienten und signifikanter Korrelation der MHR mit dem Syntax-Score und dem CRP, dass die MHR einen Zusammenhang mit den Lasten der Koronaratherosklerose aufweist. Eine Erhöhung der MHR um einen Unit führte zu einem 8,3%-igem Anstieg des Risikos für einen höheren Syntax-Score (87). Der Syntax-Score beschreibt den Schweregrad und die Komplexität der koronaren Atherosklerose (88).

Somit deutet die MHR auf die Prognose in Hinsicht auf die Krankenhaussterblichkeit, die Langzeitmortalität, die schweren kardialen Komplikationen im Krankenhaus (major adverse cardiac events = MACE) und Langzeit-MACE bei Patientinnen und Patienten mit einem STEMI. *Açıkgöz et al.* zeigte keinen Zusammenhang dieser Parameter mit der Monozytenanzahl und dem HDL-Cholesterin, wenn alleine betrachtet (89). Patientinnen und Patienten mit einem ACS und mit hoher MHR wiesen eine 1,4-fache Erhöhung der Langzeit-MACE und schwerer kardialer Komplikationen im Krankenhaus auf (90).

Bolayir et al. demonstrierte 2017 in seiner Studie, dass die Werte der Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio bei einem akuten ischämischen Schlaganfall (AIS) erhöht sind, sowie erwiesen sich hohe MHR-Werte als signifikante unabhängige Variablen im Zusammenhang mit der 30-tägigen Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit einem AIS. Die Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio und die Monozyten-Anzahl waren bei Patientinnen und Patienten, die nicht überlebt haben, höher (91).

In unserer Studie konnte jedoch bei der multivariaten Regressionsanalyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio und dem Schlaganfall hergestellt werden. Lediglich zeigte sich das CRP, als Marker der Entzündung, hier als statistisch signifikant. Dies war auch im Hinblick mit der CLI der Fall. Das Endereignis des MCI wies bezüglich der MHR als auch des CRP kein signifikantes Ergebnis auf.

Obwohl die Monozyten-zu-HDL-Cholesterin Ratio bei der Entstehung von Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle spielt, scheint sie sich auf den Verlauf und der

Prognose der pAVK nicht auszuwirken. Daher ist die MHR nicht als ein prognostischer Biomarker der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, sowie auch anderer vaskulärer Endereignisse, wie dem MCI und Insult, anzusehen. Trotzdem zeigen viele Studie, dass ein erhöhter MHR-Wert mit einem schlechten Outcome sowie einem Hinweis auf eine schwerwiegendere Erkrankung mit der Möglichkeit zur Progression assoziiert ist (3).

Literaturverzeichnis

1. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e56745.
2. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*. 2013;8(7):e67688.
3. Ganjali S, Gotto AM, Jr., Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9237-46.
4. Guetl K, Raggam RB, Muster V, Gressenberger P, Vujic J, Avian A, et al. The White Blood Cell Count to Mean Platelet Volume Ratio for the Prediction of Chronic Limb-Threatening Ischemia in Lower Extremity Artery Disease. *J Clin Med*. 2019;8(10).
5. oxfordmedicine. ESC CardioMed 2018 [Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-chapter-775?print=pdf>].
6. Shanmugasundaram M, Ram VK, Luft UC, Szerlip M, Alpert JS. Peripheral arterial disease--what do we need to know? *Clin Cardiol*. 2011;34(8):478-82.
7. Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):11294-322.
8. Gottsater A. Managing risk factors for atherosclerosis in critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(5):478-83.
9. Santilli JD, Santilli SM. Chronic critical limb ischemia: diagnosis, treatment and prognosis. *Am Fam Physician*. 1999;59(7):1899-908.
10. Shishehbor MH, White CJ, Gray BH, Menard MT, Lookstein R, Rosenfield K, et al. Critical Limb Ischemia: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18):2002-15.
11. Feffer-Holik MS. periphäre arterielle Verschlusskrankheit (pAVK): Mini Med Studium; 2013 [Available from: <https://www.minimed.at/medizinische-themen/herz-gefaesse/pavk/>].

12. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;51(1):230-41.
13. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, Setacci C, Cao P, de Donato G, et al. Chapter I: Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42 Suppl 2:S4-12.
14. Chung J, Modrall JG, Valentine RJ. The need for improved risk stratification in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2014;60(6):1677-85.
15. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2).
16. Brazeau NF, Pinto EG, Harvey HB, Oliveira GR, Pomerantz BJ, Wicky S, et al. Critical limb ischemia: an update for interventional radiologists. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(2):173-80.
17. Cassar K. Peripheral arterial disease. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011.
18. Planas A, Clara A, Marrugat J, Pou JM, Gasol A, de Moner A, et al. Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development. *J Vasc Surg.* 2002;35(3):506-9.
19. Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci.* 2012;91(21-22):1058-64.
20. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3102737.
21. Katwal AB, Dokun AO. Peripheral arterial disease in diabetes: is there a role for genetics? *Curr Diab Rep.* 2011;11(3):218-25.
22. Vrsalovic M, Vucur K, Vrsalovic Presecki A, Fabijanic D, Milosevic M. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017;40(5):287-91.
23. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ.* 2015;351:h4865.
24. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, 3rd, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(6):704-11.

25. Lambert MA, Belch JJ. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med.* 2013;274(4):295-307.
26. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids.* 2010;45(10):907-14.
27. Brostow DP, Hirsch AT, Collins TC, Kurzer MS. The role of nutrition and body composition in peripheral arterial disease. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(11):634-43.
28. Comsa HI, Zdrenghea D, Man SC, Pop D. The role of novel atherosclerosis markers in peripheral artery disease: is there a gender difference? *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(5):322-30.
29. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, Conte M. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000651.
30. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(3):395-403.
31. Steven S, Daiber A, Dopheide JF, Munzel T, Espinola-Klein C. Peripheral artery disease, redox signaling, oxidative stress - Basic and clinical aspects. *Redox Biol.* 2017;12:787-97.
32. Guidelines E. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) – Web Addenda 2017 [Available from: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/eurheartj/39/9/10.1093_eurheartj_ehx095/11/ehx095_supplementary_web_addenda.pdf?Expires=1585477812&Signature=MpmZiHSMV-CYBCYffvjkm8IBxyohA0fwdAfXBDFbuMQvpDSQ~-cXMSXl5BF9UI0kMNHYPk5sFQMiyGVTfbLITfpEmBxUhEmrMWb0LJywQMXWtskbd5Iuj~wJkLKEVbNwhqWD4-ohxfGDI5jao2t0phXbQdgifqw-BR3PMc1s~zRHVki~IuNO6RwF62EWYGxVztW4LqJbf9RH37rPXJXeaX68QyEzWzIp0vhNWWDpnootScgVYUiyMaLLnjFb5GOnFIElqpUUjgP8e26PuIqVv3a91mibYiaRw6CO5raaYWNizijQKyomdBnOpAahuMEgEG2SUsrk6JL~meajJdBuQ__&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA].
33. Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJ. Clinical assessment of patients with peripheral arterial disease. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31(4):292-9.

34. Acikgoz SK, Acikgoz E, Sensoy B, Topal S, Aydogdu S. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2016;23(5):505-12.
35. Gratchev A, Sobenin I, Orekhov A, Kzhyshkowska J. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology*. 2012;217(5):476-82.
36. Ossoli A, Remaley AT, Vaisman B, Calabresi L, Gomaschi M. Plasma-derived and synthetic high-density lipoprotein inhibit tissue factor in endothelial cells and monocytes. *Biochem J*. 2016;473(2):211-9.
37. Usta A, Avci E, Bulbul CB, Kadi H, Adali E. The monocyte counts to HDL cholesterol ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):34.
38. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(8):1619-25.
39. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7.
40. Iso Y, Soda T, Sato T, Sato R, Kusuyama T, Omori Y, et al. Impact of implanted bone marrow progenitor cell composition on limb salvage after cell implantation in patients with critical limb ischemia. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):167-72.
41. Suades R, Padro T, Vilahur G, Badimon L. Circulating and platelet-derived microparticles in human blood enhance thrombosis on atherosclerotic plaques. *Thromb Haemost*. 2012;108(6):1208-19.
42. Sampson UKA, Fowkes FGR, Naidoo NG, Criqui MH. Peripheral Artery Disease. In: rd, Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, et al., editors. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. Washington (DC)2017.
43. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Zemmrich CS, Ruemenapf G. German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease - a comprehensive update 2016. *Vasa*. 2017;46(2):79-86.
44. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru DA, Liew A, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol*. 2018;37(4):327-34.

45. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD010680.
46. Mathew RC, Kramer CM. Recent advances in magnetic resonance imaging for peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2018;23(2):143-52.
47. Tanaka R, Yoshioka K, Takagi H, Schuijf JD, Arakita K. Novel developments in non-invasive imaging of peripheral arterial disease with CT: experience with state-of-the-art, ultra-high-resolution CT and subtraction imaging. *Clin Radiol.* 2019;74(1):51-8.
48. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):305-68.
49. Sontheimer DL. Peripheral vascular disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2006;73(11):1971-6.
50. Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(7):678-92.
51. Raja A, Hoang S, Qureshi O, Mesfin FB. Spinal Stenosis. *StatPearls. Treasure Island (FL)2020.*
52. Munakomi S, Foris LA, Varacallo M. Spinal Stenosis And Neurogenic Claudication. *StatPearls. Treasure Island (FL)2020.*
53. Hammi C, Yeung B. Neuropathy. *StatPearls. Treasure Island (FL)2020.*
54. Carneiro Junior FCF, Carrijo E, Araujo ST, Nakano LCU, de Amorim JE, Cacione DG. Popliteal Artery Entrapment Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep.* 2018;19:29-34.
55. Kauffman P, Kuzniec S, Sacilotto R, Teivelis MP, Wolosker N, Tachibana A. Cystic adventitial disease of the popliteal artery: an infrequent cause of intermittent claudication. *Einstein (Sao Paulo).* 2014;12(3):358-60.
56. Diehm N, Schmidli J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, et al. Chapter III: Management of cardiovascular risk factors and medical therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42 Suppl 2:S33-42.

57. Ward R, Long C, Patel MR, Jones WS. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: A review of the EUCLID trial results and current ongoing trials. *Clin Cardiol*. 2018;41(1):137-43.
58. Conte MS, Pomposelli FB. Society for Vascular Surgery Practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities management of asymptomatic disease and claudication. Introduction. *J Vasc Surg*. 2015;61(3 Suppl):1S.
59. Ratchford EV. Medical management of claudication. *J Vasc Surg*. 2017;66(1):275-80.
60. Melfi R, Ricottini E. Antiplatelet therapy for peripheral artery disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(5):663-77.
61. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
62. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2018;137(14):1435-46.
63. Ya'qoub L, Peri-Okonny P, Wang J, Patel KK, Stone N, Smolderen K. Blood pressure management in patients with symptomatic peripheral artery disease: insights from the PORTRAIT registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(1):79-81.
64. Piller LB, Simpson LM, Baraniuk S, Habib GB, Rahman M, Basile JN, et al. Characteristics and long-term follow-up of participants with peripheral arterial disease during ALLHAT. *J Gen Intern Med*. 2014;29(11):1475-83.
65. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, Maruyama S, Leeper NJ, Chang TI. Association of Blood Pressure Measurements With Peripheral Artery Disease Events. *Circulation*. 2018;138(17):1805-14.
66. Mackman N, Spronk HMH, Stouffer GA, Ten Cate H. Dual Anticoagulant and Antiplatelet Therapy for Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):726-32.
67. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation*. 2011;123(1):87-97.

68. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD005263.
69. McDermott MM. Exercise training for intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1612-20.
70. Thukkani AK, Kinlay S. Endovascular intervention for peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1599-613.
71. Kithcart AP, Beckman JA. ACC/AHA Versus ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Peripheral Artery Disease: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(22):2789-801.
72. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation.* 2015;131(5):495-502.
73. Topfer LA, Spry C. New Technologies for the Treatment of Peripheral Artery Disease. *CADTH Issues in Emerging Health Technologies.* Ottawa (ON)2016. p. 1-19.
74. Bonvini RF, Rastan A, Sixt S, Noory E, Schwarz T, Frank U, et al. Endovascular treatment of common femoral artery disease: medium-term outcomes of 360 consecutive procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(8):792-8.
75. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Makar RR, Smout JD, Torella F. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD002000.
76. Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:187-208.
77. Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, Dib N, Geraghty P, Gray W, et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(9):931-41.
78. Swaminathan A, Vemulapalli S, Patel MR, Jones WS. Lower extremity amputation in peripheral artery disease: improving patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:417-24.
79. Hou Y, Li C. Stem/Progenitor Cells and Their Therapeutic Application in Cardiovascular Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:139.

80. Biscetti F, Bonadia N, Nardella E, Cecchini AL, Landolfi R, Flex A. The Role of the Stem Cells Therapy in the Peripheral Artery Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9).
81. Frangogiannis NG. Cell therapy for peripheral artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;39:27-34.
82. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1996;94(11):3026-49.
83. Villanueva DLE, Tiongson MD, Ramos JD, Llanes EJ. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio (MHR) as a predictor of mortality and Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) among ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):55.
84. Aydin E, Ates I, Fettah Arikan M, Yilmaz N, Dede F. The ratio of monocyte frequency to HDL cholesterol level as a predictor of asymptomatic organ damage in patients with primary hypertension. *Hypertens Res.* 2017;40(8):758-64.
85. Wei XB, Chen F, Huang JL, He PC, Wei YX, Tan N, et al. Novel Risk Biomarker for Infective Endocarditis Patients With Normal Left Ventricular Ejection Fraction- Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio. *Circ J.* 2017;82(1):283-8.
86. Sag S, Yildiz A, Aydin Kaderli A, Gul BC, Bedir O, Cegilli E, et al. Association of monocyte to HDL cholesterol level with contrast induced nephropathy in STEMI patients treated with primary PCI. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(1):132-8.
87. Akboga MK, Balci KG, Maden O, Ertem AG, Kirbas O, Yayla C, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomark Med.* 2016;10(4):375-83.
88. Kundi H, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Cetin ZG, Cicek G, et al. Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease. *Herz.* 2016;41(6):523-9.
89. Acikgoz N, Kurtoglu E, Yagmur J, Kapicioglu Y, Cansel M, Ermis N. Elevated Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Endothelial Dysfunction in Behcet Disease. *Angiology.* 2018;69(1):65-70.

90. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, Aydin S, Topaloglu S, Kisacik HL, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ.* 2016;25(11):1077-86.
91. Bolayir A, Gokce SF, Cigdem B, Bolayir HA, Yildiz OK, Bolayir E, et al. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2018;52(2):150-5.