

Diplomarbeit

**Die Neutrophilen-Albumin-Ratio bei Patient*innen mit
peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

eingereicht von

Marko Anušić

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

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

Univ. FÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. Leyla Schweiger

Graz, 16.06.2025

Eidesstattliche Erklärung

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

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

Graz, 16.06.2025

Marko Anušić eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen herzlichen Dank aussprechen, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Univ. FÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. Leyla Schweiger sowie Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Thomas Gary für die wertvolle Betreuung und kontinuierliche fachliche Unterstützung vom Beginn bis zum Abschluss dieser Arbeit.

Ihre Expertise und Ihre konstruktiven Anregungen haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Ich danke Ihnen für die Zeit und die Bereitschaft, mich über den gesamten Zeitraum hinweg zu begleiten.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir den Weg bis hin zum Studium ermöglicht und mich in der Verfolgung meiner Ziele stets ermutigt und unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine chronisch fortschreitende Gefäßerkrankung, die meist auf atherosklerotische Veränderungen der Arterien beruht. Diese führen zu einem inkompletten oder kompletten Verschluss der peripheren Arterien. Dabei ist die kritische Extremitätenischämie (CLI) die schwerste Verlaufsform der pAVK und ist durch ischämische Ruheschmerzen sowie Nekrosen oder Gangrän gekennzeichnet. In Bezug auf die pAVK sind bereits mehrere Laborparameter auf ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft untersucht worden. Die Neutrophilen-Albumin-Ratio (NPAR) wurde hinsichtlich der pAVK bisher nicht analysiert. Ziel dieser Arbeit ist es daher zu eruieren, ob die NPAR als prognostischer Marker für die pAVK herangezogen werden kann.

Methoden: In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden Patient*innen mit einer pAVK inkludiert, die von 2004 bis 2020 an der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz behandelt worden sind. Hierbei wurden neben Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren auch laborchemische Parameter als potenzielle Prädiktoren für die CLI erhoben und analysiert.

Ergebnisse: Von den 1471 Patient*innen waren 864 (58,7%) männlich und 607 (41,3%) weiblich. Der Altersmedian betrug 75 Jahre und bei 877 (59,6%) Patient*innen wurde eine CLI nachgewiesen. Die univariate Regressionsanalyse wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CLI und dem Alter ($p=0,001$) als auch dem BMI ($p<0,001$) auf. Außerdem konnte zwischen der CLI und der Adipositas, dem IDDM und dem NIDDM jeweils eine statistisch signifikante Assoziation beobachtet werden (jeweils $p<0,001$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CLI und der NPAR wurde nicht festgestellt ($p=0,235$).

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der NPAR und dem Auftreten einer CLI gezeigt werden. Somit scheint die Neutrophilen-Albumin-Ratio als prognostischer Marker für die pAVK nicht geeignet zu sein.

Abstract

Background: Peripheral arterial disease (PAD) is a chronic progressive vascular disease primarily caused by atherosclerotic changes in the arteries. These changes lead to either incomplete or complete occlusion of the peripheral arteries. The most severe manifestation of PAD is critical limb ischemia (CLI). It is characterised by the presence of ischemic rest pain as well as necrosis or gangrene. Several laboratory parameters have been investigated for their diagnostic and prognostic value in PAD. The neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR) is a parameter that has already been investigated in other studies on other diseases. However, its usefulness in PAD is not clear. Therefore, the aim of this study is to determine whether NPAR could serve as a prognostic marker for PAD.

Methods: This retrospective study included patients with PAD treated at the Division of Angiology at the Medical University of Graz between 2004 and 2020. Parameters such as age, sex, and cardiovascular risk factors and laboratory findings, including percentage of neutrophils, absolute serum albumin levels, and NPAR, were assessed and analysed.

Results: Among the 1,471 patients, 864 (58.7%) were male and 607 (41.3%) were female. The median age was 75 years, and CLI was diagnosed in 877 (59.6%) patients. Univariate regression analysis revealed a significant association between CLI and both age ($p=0.001$) and BMI ($p<0.001$). Furthermore, CLI showed statistically significant correlations with obesity, IDDM, and NIDDM (all $p<0.001$). However, no significant correlation was observed between CLI and NPAR ($p=0.235$).

Conclusion: This study did not demonstrate a statistically significant association between NPAR and the occurrence of CLI. Therefore, these findings suggest that the neutrophil percentage-to-albumin ratio is not a suitable prognostic marker for PAD.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Tabellenverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Begriffserklärung und Definition	4
1.2 Epidemiologie.....	5
1.3 Risikofaktoren	5
1.3.1 Nikotinabusus	5
1.3.2 Diabetes mellitus	6
1.3.3 Arterielle Hypertonie	6
1.3.4 Dyslipidämie.....	7
1.3.5 Adipositas	7
1.4 Klassifikation.....	8
1.5 Klinisches Erscheinungsbild	9
1.5.1 Asymptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit	9
1.5.2 Claudicatio intermittens.....	10
1.5.3 Kritische Extremitätenischämie.....	10
1.5.4 Akute Extremitätenischämie.....	11
1.6 Krankengeschichte/Anamnese.....	11
1.7 Körperliche Untersuchung.....	12
1.8 Diagnostische Verfahren	12
1.8.1 Ankle-Brachial Index	12
1.8.2 Toe-Brachial Index	13
1.8.3 Doppler-Sonografie	14
1.8.4 CT-Angiografie (CTA).....	14
1.8.5 Magnetresonanztomografie (MRA).....	15
1.8.6 Digitale Subtraktionsangiografie (DSA)	15
1.9 Differenzialdiagnosen.....	15
1.9.1 Diabetische Neuropathie.....	15
1.9.2 Nervenwurzelkompression	16
1.9.3 Thrombangiitis obliterans.....	16
1.9.4 Popliteales Entrapment-Syndrom	17
1.9.5 Zystische Adventitiadegeneration	17

1.10	Therapie	18
1.10.1	Lebensstilmodifikation	18
1.10.2	Bewegungstherapie.....	18
1.10.3	Medikamentöse Therapie	20
1.10.3.1	Antithrombotische Therapie	20
1.10.3.2	Lipidsenkende Therapie	21
1.10.3.3	Glykämische Kontrolle.....	21
1.10.3.4	Antihypertensive Therapie	22
1.10.4	Revaskularisation	22
1.11	Lebensqualität und Prognose.....	23
1.12	Biomarker	24
1.13	Neutrophilen-Albumin-Ratio (NPAR)	25
2	Material und Methoden	27
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	29
3.2	Ergebnisse in Bezug auf die kritische Extremitätenischämie.....	31
4	Diskussion	33
	Literaturverzeichnis	37

Abkürzungen und deren Erklärung

ABI.....	<i>Ankle-Brachial Index, Knöchel-Arm-Index</i>
ACE-Hemmer	<i>Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer</i>
ALI	<i>Akute Extremitätenischämie</i>
AT1-Rezeptorantagonisten.....	<i>Angiotensin-Rezeptorantagonisten</i>
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
CI	<i>Claudicatio intermittens</i>
CKD	<i>Chronische Nierenerkrankung</i>
CLI	<i>Kritische Extremitätenischämie</i>
CLTI	<i>Chronische Extremitäten-bedrohende Ischämie</i>
COPD.....	<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTA.....	<i>Computertomographische Angiographie</i>
DSA.....	<i>Digitale Subtraktionsangiographie</i>
HbA1c.....	<i>Hämoglobin A1c</i>
HDL.....	<i>High-density lipoprotein</i>
IDDM.....	<i>Insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 1</i>
KHK.....	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LEAD.....	<i>Lower extremity artery disease</i>
LMR.....	<i>Lymphozyten-Monozyten-Ratio</i>
MACE	<i>Schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikation</i>
MI.....	<i>Myokardinfarkt</i>
MRA	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MRT.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NIDDM	<i>Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 2</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NLR.....	<i>Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio</i>
NPAR	<i>Neutrophilen-Albumin-Ratio</i>

NT-proBNP	<i>N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide</i>
PAES	<i>Entrapment-Syndrom der Arteria poplitea</i>
pAVK	<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
PCSK9	<i>Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9</i>
PLR	<i>Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio</i>
STEMI	<i>ST-Strecken-Elevationsinfarkt</i>
TASC	<i>Trans-Atlantic-Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease</i>
TBI	<i>Toe-Brachial Index, Zehen-Arm-Index</i>
WIFI	<i>Wound, Ischemia and Foot Infection</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zu der Rutherford- und Fontaine-Klassifikation	8
Tabelle 2: Wichtige Punkte der körperlichen Untersuchung.....	12
Tabelle 3: Übersicht der Bewegungstherapie	20
Tabelle 4: Eigenschaften der Studienpopulation	30
Tabelle 5: Ergebnisse der Regressionsanalyse	31

1 Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) entsteht vor allem durch atherosklerotisch bedingte Gefäßveränderungen, die zu einer verminderten arteriellen Durchblutung führen. Die bevorzugte Lokalisation ist hierbei die untere Extremität, selten ist die obere Extremität betroffen. Die kritische Extremitätenischämie (CLI) ist die schwerste Manifestationsform. Die pAVK weist eine hohe Prävalenz auf, die in eine erhöhte Morbidität und Mortalität betroffener Patient*innen resultiert. Neben präventiven Maßnahmen ist das frühzeitige Erkennen mit entsprechender Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome der Patient*innen. Dabei sind auch potenzielle Biomarker für die Diagnosestellung oder zur Verwendung als prognostische Marker von Interesse.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll die Neutrophilen-Albumin-Ratio (engl. neutrophil percentage-to-albumin ratio, NPAR), deren potenzieller Nutzen bereits in verschiedenen Studien bei unterschiedlichsten Krankheitsbildern beleuchtet wurde, als möglicher prognostischer Parameter für die pAVK untersucht werden. Dabei wird der Quotient aus der Zahl neutrophiler Granulozyten (angegeben in Prozent) und dem jeweiligen Serumalbuminwert ermittelt. Es wird hierbei untersucht, ob dieser Parameter bei Patient*innen mit kritischer Extremitätenischämie im Vergleich zu Patient*innen mit einer pAVK in einem anderen Stadium erhöht ist und somit als Prognosemarker geeignet sein könnte.

1.1 Begriffserklärung und Definition

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit, kurz pAVK genannt, beschreibt ein Krankheitsbild, bei dem Patient*innen aufgrund atherosklerotischer Veränderungen in den Gefäßen an einer verminderten arteriellen Perfusion leiden. In den meisten Fällen sind die unteren Extremitäten betroffen [1].

Im Zuge dieser Diplomarbeit soll der Begriff der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sich vor allem auf die Erkrankung der unteren Extremitäten beziehen, die im Englischen auch als „lower extremity artery disease“ (LEAD) bezeichnet wird [2]. Die pAVK ist als atherosklerotisch bedingte Verengung der Gefäße mit einem Ankle-Brachial Index (ABI) von $\leq 0,90$ definiert [3,4].

1.2 Epidemiologie

Weltweit sind über 200 Millionen Menschen von einer pAVK betroffen, wovon knapp 40 Millionen Menschen in Europa leben [5]. Bezogen auf die europäische Gesamtbevölkerung macht dieser Wert eine Prävalenz von 5,3% aus [6]. Die pAVK tritt üblicherweise ab einem Alter von 50 Jahren auf, wobei die Inzidenz bei Patient*innen mit einem Alter von über 80 Jahren bei ungefähr 20% liegt [5].

Bisher wurde die pAVK oft als eine Erkrankung gesehen, die vorwiegend Männer betrifft, jedoch scheint die Prävalenz bei älteren Männern und Frauen etwa gleich hoch zu sein [7]. In einkommensstärkeren Ländern ist das Auftreten der pAVK bei Männern häufiger, wobei dieser geschlechtsspezifische Unterschied mit zunehmendem Alter der Patient*innen abnimmt. In einkommensschwächeren Ländern hingegen ist die Prävalenz bei Frauen höher als bei Männern [8].

In der PANDORA-Studie wurde ein Kollektiv von 10 287 Patient*innen untersucht. In den einzelnen europäischen Ländern sind unterschiedliche Prävalenzen zu verzeichnen. So beträgt die Prävalenz in Griechenland beispielsweise 28,0%, in Italien 22,9%, wohingegen in Frankreich oder in Belgien diese bei 12,2% beziehungsweise 7,0% liegt [9].

Gemäß den ergänzenden Unterlagen (Web-Addenda) der 2017 ESC Guidelines scheint ein Grund für die unterschiedlichen Prävalenzen zwischen den einzelnen Ländern die Art der Lebensstilführung zu sein, wie zum Beispiel das Raucherverhalten oder das Ausmaß körperlicher Betätigung [8]. Damit spielen gewisse Risikofaktoren eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Entstehung einer pAVK.

1.3 Risikofaktoren

1.3.1 Nikotinabusus

Das Rauchen gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die pAVK. Studien zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer manifesten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei rauchenden Personen im Vergleich zu nicht rauchenden Personen doppelt so hoch ist [10]. Außerdem beeinflusst die zugeführte Dosis, die in der Regel in „pack years“ angegeben wird, die Wahrscheinlichkeit einer pAVK. Es konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung einer pAVK-Manifestation mit der Dauer der Rauchabstinenz reduziert werden kann. Je länger die Rauchabstinenz, umso geringer wird das damit assoziierte Risiko, an einer pAVK zu erkranken. Im Vergleich zu Nichtraucher*innen bestand bei ehemaligen Raucher*innen auch nach zwanzigjähriger konsequenter Abstinenz ein nach wie vor höheres Risiko, an einer pAVK zu erkranken [11].

1.3.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus geht mit einem erhöhten Risiko für eine pAVK der unteren Extremitäten einher, das in unterschiedlichen Populationsstudien mit einer Odds-Ratio von 1,9 bis 4 beschrieben wird. Außerdem ist die Prognose bei pAVK-Patient*innen mit Diabetes schlechter als bei Nichtdiabetiker*innen. Das Risiko einer notwendigen Amputation ist fünfmal so hoch und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Neuropathie oder einer zusätzlichen Infektion ist bei Diabetiker*innen ebenfalls höher [8].

Ein schwerwiegender, ausgeprägter oder langjährig bestehender Diabetes mellitus ist mit dem Auftreten einer pAVK stärker assoziiert. Weitere Studien zeigen, dass die Erkrankungsdauer und der gemessene HbA1c-Wert, als Marker für die glykämische Kontrolle, im Zusammenhang mit der Entstehung einer pAVK stehen [10–12].

1.3.3 Arterielle Hypertonie

Patient*innen mit einer arteriellen Hypertonie haben ein höheres Risiko, an einer pAVK zu erkranken. Den Ergebnissen einer Studie zufolge ist nicht die Dauer des bestehenden Bluthochdrucks aussagekräftig, sondern vielmehr der Schweregrad des bestehenden Bluthochdrucks [11].

In dem Review von Criqui et Aboyans [10] konnte gezeigt werden, dass die arterielle Hypertonie ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer pAVK ist. Hierbei ist nicht der diastolische Blutdruck, sondern der systolische Blutdruck signifikant mit dem Auftreten einer pAVK assoziiert. Weitere Studien zeigten, dass die arterielle Hypertonie nur ein gering erhöhtes relatives Risiko für das Entstehen einer pAVK darstellt. Allerdings ist die arterielle Hypertonie aufgrund ihrer hohen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ein wesentlicher Faktor der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Darauf wies eine Studie aus den Niederlanden hin [13], in der die Odds-Ratio 1,32 und das attributable Risiko für die Population 17,0% betrug [10].

Bei einer Untersuchung von 4,2 Millionen Menschen wurde festgestellt, dass ein systolischer Blutdruckanstieg um 20 mmHg mit einem um 63% erhöhten Risiko für das Auftreten einer pAVK einhergeht [14]. In einer prospektiven Studie mit 92 728 Proband*innen konnte ebenso gezeigt werden, dass der arterielle Bluthochdruck den stärksten prädiktiven Aussagewert hinsichtlich der Inzidenz und dem Outcome von pAVK-Patient*innen besitzt [15].

1.3.4 Dyslipidämie

Hypercholesterinämie trägt maßgeblich zur Entstehung einer pAVK bei. In Studien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Gesamtcholesterinspiegel einen unabhängigen Risikofaktor für die pAVK darstellt [8]. Joosten et al. konnten in ihrer prospektiven Studie mit 44 985 Männern im Alter von 40 bis 79 Jahren zeigen, dass eine bestehende Hypercholesterinämie mit einer pAVK assoziiert ist. Die Hypercholesterinämie ist im Vergleich zu den anderen bereits erwähnten Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) jedoch ein schwächerer Risikofaktor [11].

Mehreren Studien zufolge hat das HDL-Cholesterin einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung einer pAVK [8,10]. Dabei zeigte ein niedrigerer HDL-Cholesterinspiegel ein erhöhtes Risiko für eine pAVK. Erhöhte Triglyzeride waren ebenso mit einer pAVK assoziiert und sind als Risikofaktor zu werten [16,17]. Schließlich spielen Triglyzeride eine kausale Rolle in der Entstehung der Atherosklerose [18].

1.3.5 Adipositas

Die Adipositas wird durch einen Body-Mass-Index (BMI) von 30 kg/m^2 oder mehr definiert und betrifft mehr als 700 Millionen Menschen weltweit. Die Prävalenz der Adipositas steigt derzeit weiterhin an. Zudem sind mehr als 65% der Erwachsenen, die von einer pAVK betroffen sind, zumindest übergewichtig oder adipös. Die Adipositas gilt als Risikofaktor für viele Erkrankungen, wobei im Falle der pAVK die Sachlage noch zur Gänze aufgearbeitet werden muss [19].

Die Studie von Bowlin et al. zeigte, dass israelische Männer mit einer beginnenden, manifesten Claudicatio intermittens einen höheren BMI aufwiesen als jene Männer, die an keiner Claudicatio intermittens litten [20]. Weitere populationsbezogene Studien konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Adipositas und einer pAVK oder Claudicatio zeigen. Andere Studien hingegen stellten aufgrund eines höheren Körpergewichts oder Body-Mass-Indexes sogar einen protektiven Effekt fest [10].

Die negative Assoziation zwischen der Adipositas und der pAVK kann unter dem Begriff des Adipositas-Paradoxon zusammengefasst werden. Dieses Paradoxon beschreibt die Beobachtung, dass übergewichtige und adipöse Patient*innen bei bestimmten chronischen Erkrankungen bessere Prognosen aufweisen als normalgewichtige Personen [19,21]. Die San Diego Population Studie (SDPS) konnte zum Beispiel eine signifikante inverse Beziehung zwischen dem BMI und der pAVK darstellen [22]. Eine weitere Studie konnte

ebenso einen U-förmigen Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Risiko einer pAVK zeigen [23].

1.4 Klassifikation

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität präsentiert sich klinisch durch unterschiedlich ausgeprägte Symptome. Zur Einteilung der klinischen Erscheinungsformen wird üblicherweise die Fontaine- oder Rutherford-Klassifikation verwendet (Tabelle 1) [4].

Diese Klassifikationssysteme können helfen, Symptome zu erfassen, eine Hilfestellung bei Therapieentscheidungen zu geben und Patient*innen genauer aufzuklären [24]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die Symptome trotz eines ähnlichen Ausprägungsgrads und Krankheitsfortschritts unterschiedlich bemerkbar machen können [2].

Klinische Charakteristika der pAVK	Rutherford-Klassifikation		Fontaine-Klassifikation	
	Kategorie	Symptome	Stadium	Symptome
Asymptomatische pAVK	0	Asymptomatisch	I	Asymptomatisch
Symptomatische pAVK	1	Leichte Claudicatio intermittens	IIa	Belastungsschmerz bei schmerzfreier Gehstrecke >200 m
	2	Mäßige Claudicatio intermittens	IIb	Belastungsschmerz bei schmerzfreier Gehstrecke <200 m
	3	Schwere Claudicatio intermittens		
Kritische Extremitätenischämie	4	Ischämischer Ruheschmerz	III	Ischämischer Ruheschmerz
	5	Geringgradiger Gewebeverlust	IV	Trophische Störungen: Ulzeration, Gangrän
	6	Ausgeprägter Gewebeverlust		

Tabelle 1: Übersicht zu der Rutherford- und Fontaine-Klassifikation

Quelle: angelehnt an Mazzolai et al., 2024, S.3574 [4] und an Stonko et Hicks, 2023, S.105 [24]

Additiv zu den genannten Klassifikationssystemen wurde für die kritische Extremitätenischämie das Klassifikationssystem WIfI (engl. Wound, Ischemia and Foot Infection) eingeführt. Dieses dient zur Erstbeurteilung und Einschätzung drohender Verluste der Extremitäten bei pAVK-Patient*innen. Die drei zu berücksichtigenden Faktoren sind in dem Akronym WIfI enthalten. Hierbei werden die Wunde, der Grad der Ischämie und das Vorliegen einer Infektion des Fußes untersucht. Jedem Faktor wird ein Wert von 0 bis 3 zugeordnet. Ein Wert von 0 wird als ein nicht vorhandener, 1 als ein milder, 2 als ein moderater und 3 als ein schwerwiegender Befund definiert. Dadurch lässt sich eine Kombination aller 3 Parameter ermitteln, die das Risiko für eine Amputation in einem Jahr, aber auch die Wahrscheinlichkeit eines Benefits durch eine Revaskularisation für den jeweiligen Krankheitsstatus wiedergibt [25].

Die Verwendung des WIfI-Systems zur Klassifikation von betroffenen Extremitäten wird unter anderem in den Leitlinien der “Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia” empfohlen [26].

1.5 Klinisches Erscheinungsbild

1.5.1 Asymptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die meisten Patient*innen mit einer pAVK der unteren Extremitäten nehmen keine krankheitsspezifischen Symptome wahr. Man spricht von einer asymptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Ob eine pAVK vorliegt, kann durch das fehlende Er tasten eines Pulses in Verdacht gestellt und mithilfe der Messung eines ABI-Werts von $\leq 0,90$ bestätigt werden. Trotz womöglich fehlender Symptomatik können Patient*innen an einer schwer ausgeprägten pAVK erkrankt sein. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Patient*innen grundsätzlich nicht weit genug gehen können, damit Symptome auftreten und als solche bemerkt werden können. Das kann zum Beispiel bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz oder COPD der Fall sein. Ein reduziertes Schmerzempfinden im Rahmen einer diabetischen Neuropathie kann ebenso für die fehlende Symptomatik mitentscheidend sein. In solchen Fällen wird von einer „maskierten“ pAVK gesprochen [2,27].

Der Studie von McDermott et al. zufolge konnten 31% der von der „maskierten“ pAVK betroffenen Personen eine Gehdistanz von sechs Wohnblöcken nicht erreichen. Mehr als die Hälfte der Patient*innen klagte über Schmerzen im Bein bei Durchführung des sechsminütigen Gehversuchs. Erwähnenswert ist, dass laut dieser Studie die ABI-Messung als Tool zur Klassifizierung von pAVK-Patient*innen in gewisse Symptomengruppen nicht

geeignet ist [28]. Zwar kann in einem Bein die pAVK klinisch unauffällig und somit maskiert sein, wohingegen im anderen Bein dennoch schwere Symptome vorliegen können [2].

1.5.2 Claudicatio intermittens

Das typische Bild symptomatischer pAVK-Patient*innen ist die Claudicatio intermittens (CI) [2], die im Volksmund auch als „Schaufensterkrankheit“ bekannt ist [29].

Die Claudicatio intermittens ist ein reproduzierbarer, meist krampfartiger Schmerz im Gesäß, Oberschenkel oder in der Wade, der durch körperliche Aktivität, beispielsweise beim Spaziergehen, entsteht. Dieser Schmerz lässt üblicherweise in Ruhe innerhalb von 10 Minuten nach und ist das Resultat einer Minderversorgung der Muskulatur bei erhöhter metabolischer Anforderung, die vorübergehend zu einer Ischämie der Muskulatur führt. Dieser Prozess führt zu der schmerzhaften Symptomatik [7,24,27]. Die Claudicatio kann sich sowohl uni- oder bilateral als auch einzeln oder kombiniert im Gesäß, in der Hüfte oder im Fuß präsentieren [30].

Somit hat die Claudicatio intermittens einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen. Außerdem ist bereits dieses frühe Stadium mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet [6,31,32].

1.5.3 Kritische Extremitätenischämie

Die kritische Extremitätenischämie (engl. critical limb ischemia, CLI) oder chronische Extremitäten-bedrohende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischemia, CLTI) ist die schwerwiegendste Form der pAVK. Sie ist durch das Vorliegen einer atherosklerotisch bedingten pAVK mit einem ischämischen Ruheschmerz mit oder ohne Wundheilungsstörungen, Gewebeverlust (Nekrose und/oder Gangrän) oder Infektionen in einem oder in beiden Beinen gekennzeichnet [2,26,33,34].

Geschätzte 5-10% der pAVK-Patient*innen ab einem Alter von 50 Jahren entwickeln im Zuge einer pAVK eine kritische Extremitätenischämie (CLI). Die Prävalenz der kritischen Extremitätenischämie ist mit 0,4% als gering zu werten. Die geschätzte jährliche Inzidenz liegt bei 500 bis 1000 Fällen pro 1 Million, wobei diese bei Diabetes-Patient*innen höher ist. Die jährliche Inzidenz der erfolgten Amputationen bei Patient*innen mit einer CLI wird in der Literatur zwischen 120 und 500 pro 1 Million beschrieben [35].

1.5.4 Akute Extremitätenischämie

Bei der akuten Extremitätenischämie (engl. acute limb ischemia, ALI) handelt es sich um ein plötzliches arterielles Perfusionsdefizit, das sich in einem Zeitraum von weniger als 14 Tagen entwickelt hat. Die ALI umfasst ein klinisches Spektrum von plötzlichem Symptombeginn oder akuter Verschlechterung einer bereits bestehenden CLI bis hin zur Extremitäten- oder lebensbedrohenden Ischämie. Die ALI kann infolge eines Embolus, einer Dissektion oder eines Thrombus bei bereits bestehender stenosierender Läsionen entstehen [35,36].

Die typischen Symptome einer ALI können anhand des sogenannten kompletten Ischämiesyndroms (6 P nach Pratt) folgendermaßen zusammengefasst werden: plötzlich starker Ruheschmerz (pain), Blässe (pallor), abgeschwächte oder fehlende Pulse (pulselessness), Sensibilitätsstörung/Missempfindung (paresthesia), Lähmung (paralysis) und Schock (prostration) [37].

Im Rahmen der entstehenden Ischämie können Nerven und Muskelgewebe bereits nach 4 bis 6 Stunden ohne adäquate Therapie irreversibel geschädigt werden. Daher wird die ALI als medizinischer Notfall gesehen. Schließlich kann eine verzögerte Therapie zur Amputation der betroffenen Extremität und in weiterer Folge zum Tod führen [27,36].

1.6 Krankengeschichte/Anamnese

Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte stets eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese stattfinden [4]. Die Familienanamnese beinhaltet das Erheben von (Gefäß-) Erkrankungen bei Verwandten wie zum Beispiel einer koronarer Herzkrankheit (KHK), einer zerebrovaskulären Erkrankung, eines Aortenaneurysmas und einer pAVK der unteren Extremitäten (LEAD) [38,39].

Unter anderem konnte die Studie von Khaleghi et al. zeigen, dass das familiäre Vorliegen einer pAVK als auch einer KHK ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer pAVK ist. Hierbei scheint die positive Familienanamnese einer pAVK ein stärkerer Risikofaktor zu sein als bei einer positiven Anamnese einer KHK. Ob nun die Eltern oder die Geschwister bereits an einer pAVK litten, scheint hier keine Rolle zu spielen, denn das Risiko ist immer gleich groß [40].

Zudem beinhaltet die Anamneseerhebung das Erfassen von kardiovaskulären Risikofaktoren, relevanten Komorbiditäten und Symptomen, die auf eine mögliche pAVK hinweisen können. In weiterer Folge sollen Lebensgewohnheiten, Ernährungsstil, aktuell vorliegende Gehleistung und körperliche Aktivität strukturiert eruiert werden [8,41].

1.7 Körperliche Untersuchung

Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für eine pAVK sollen neben der Inspektion der unteren Extremitäten eine umfassende Untersuchung des Gefäßstatus erhalten. Hierbei werden die Pulse der A. femoralis, A. poplitea, A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior entsprechend palpiert. Zusätzlich soll die A. femoralis auskultiert werden, wobei man hier auf potenziell hörbare Strömungsgeräusche achtet, die ein Zeichen einer möglichen Gefäßstenose darstellen. In weiterer Folge weisen Befunde wie zum Beispiel nicht physiologische Pulse, Strömungsgeräusche im Rahmen der Auskultation, schlecht heilende Wunden oder Gangrän im Bereich der unteren Extremitäten, eine verzögerte Rekapillarierungszeit oder kühle Extremitäten auf eine mögliche pAVK hin. Liegt nach Durchführung der körperlichen Untersuchung der Verdacht auf eine pAVK vor, so soll als nächster Schritt der Abklärung die ABI-Untersuchung durchgeführt werden [2,4,27,42].

Körperliche Untersuchung
Abnorme Pulse
Hörbare Strömungsgeräusche
Nicht heilendes Ulcus
Gangrän
Blässe bei Hochlagerung oder Rötung bei Tieflagerung
Verzögerte Kapillarfüllung
Kühle Extremitäten

Tabelle 2: Wichtige Punkte der körperlichen Untersuchung

Quelle: angelehnt an Tummala et Scherbel, 2018, S.366 [27]

1.8 Diagnostische Verfahren

1.8.1 Ankle-Brachial Index

Der Ankle-Brachial Index (ABI) ist ein diagnostisches Werkzeug, um das Vorliegen einer pAVK zu bestätigen. Hierfür wird der systolische Blutdruck beider Arme und jeweils für jedes Bein der Blutdruck der Arteria dorsalis pedis und der Arteria tibialis posterior gemessen. Dazu soll der/die Patient*in vor Messbeginn für 10 Minuten in Ruhe verweilen, um möglichst keine verfälschten Ergebnisse (falsch niedrig) zu erzeugen. Die Durchführung der Messung an den Beinen erfolgt, indem man die Blutdruckmanschette oberhalb des Knöchels anlegt. Dabei sollen Stellen mit offenen Wunden vermieden werden und bestenfalls keine elektronischen Blutdruckmessgeräte verwendet werden, weil diese in den meisten Fällen nicht valide für Messungen an Knöcheln sind. Der ABI wird für das jeweilige

Bein berechnet, indem man den jeweils höheren systolischen Blutdruck des untersuchten Beines (A. dorsalis pedis oder A. tibialis posterior) durch den höheren systolischen Blutdruckwert beider Arme (A. brachialis) dividiert [8,43].

Ein abnormer ABI-Wert von unter 0,90 bestätigt das Vorliegen einer arteriellen Stenose und somit die Diagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Des Weiteren kann der ABI zur kardiovaskulären Risikostratifizierung herangezogen werden [8,27]. Hierbei gilt, dass ein niedriger Wert mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht [44].

Ein Wert von über 1,40 spricht für eine Versteifung der Arterienwände und lässt auf eine Mediasklerose der Arterien schließen. Solch hohe Werte sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und einer erhöhten Mortalität assoziiert [45,46]. Die Mediasklerose beschreibt vereinfacht gesagt Kalziumeinlagerungen in der mittleren Muskelschicht (Media) der Arterien, wodurch die Gefäße starr und so im Rahmen der Untersuchung schlechter zu komprimieren sind. Die Ursachen für eine Mediasklerose können ein bekannter Diabetes mellitus oder eine terminale Nierenerkrankung sein. Die Mediasklerose führt zu Fehlmessungen der Blutdruckwerte an den Knöcheln und ist somit für das Ermitteln des ABI-Werts hinderlich [27,47].

Die ABI-Messung gilt als einfaches, nicht-invasives und kosteneffizientes diagnostisches Tool, um Patient*innen mit einer pAVK zu identifizieren. Die ABI-Messung besitzt eine sehr hohe Spezifität, aber eine geringe Sensitivität in der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse [48].

1.8.2 Toe-Brachial Index

Der Toe-Brachial Index (TBI) ähnelt dem Ankle-Brachial Index (ABI) sehr, jedoch wird im Rahmen der TBI-Messung das Verhältnis des systolischen Blutdrucks an der Großzehe zum höheren der beiden systolischen Blutdruckwerte der Arme (A. brachialis) errechnet. Der TBI-Wert wird im Gegensatz zum ABI-Wert nicht so stark von einer Mediasklerose verfälscht, wodurch der TBI in diesen Fällen als geeignete Alternative zum ABI angesehen werden kann. Der TBI-Wert wird deshalb kaum von einer Mediasklerose beeinflusst, da die Gefäße an den Füßen in geringerem Maße von einer Kalzifizierung betroffen sind [27,47].

Daher soll bei Patient*innen mit dem Verdacht einer pAVK und bei einem zuvor gemessenen ABI-Wert $>1,40$ der TBI ermittelt werden, um die Diagnose einer pAVK stellen zu können. Ein TBI-Wert $<0,70$ wird als abnormal definiert und weist so auf eine pAVK hin, wobei dieser Cut-Off-Wert nicht streng evidenzbasiert ist [2,27,49].

1.8.3 Doppler-Sonografie

Die Doppler-Sonografie beurteilt die Struktur von Arterien und deren Flussgeschwindigkeit mithilfe von hochfrequenten Ultraschallwellen. Diese kann bei Verdacht auf eine pAVK trotz Vorliegen eines normalen ABI verwendet werden. Zusätzlich ist die Doppler-Sonografie, wie die ABI-Messung, ein einfacher, nichtinvasiver Test, ohne Strahlung oder Kontrastmittel verwenden zu müssen. Außerdem liefert diese Art der Bildgebung ausführliche Informationen über die Anatomie der Arterien und deren hämodynamischen Gegebenheiten. Die Doppler-Sonografie sollte immer in Kombination mit einer ABI-Messung erfolgen [2,50,51].

Die Doppler-Sonografie weist im Hinblick auf die Detektion von >50%-Stenosen eine Sensitivität von 85-90% und eine Spezifität von über 95% auf [52]. Es gilt zu beachten, dass diese Art der Untersuchung untersucherabhängig ist und somit die Kenntnis und die Erfahrung hinsichtlich der Verwendung dieses Tools entscheidend sind. Zudem ist die Doppler-Sonografie die Methode der Wahl für routinemäßige Follow-up-Untersuchungen nach erfolgten Revaskularisationen. Wenn bei Vorliegen einer pAVK an eine mögliche Revaskularisation als Therapieoption gedacht wird, so ist hierfür üblicherweise eine weitere ergänzende Bildgebung vonnöten [2].

1.8.4 CT-Angiografie (CTA)

Die CTA sowie die MRA (Magnetresonanztomografie) können verwendet werden, um vorliegende Okklusionen zu identifizieren. Mithilfe dieser bildgebenden Verfahren kann beurteilt werden, ob Patient*innen für eine Angioplastie oder eine Bypassoperation in Frage kommen und welche Zugangswege geeignet sind [7].

Die CTA ermöglicht detaillierte Darstellungen des Gefäßsystems mit guter räumlicher Auflösung von vorherrschenden Läsionen [3]. Die Sensitivität und Spezifität der CTA, eine >50%-aortoiliacale Stenose zu identifizieren, liegen bei 96% und 98%. Ähnliche Werte hinsichtlich Sensitivität und Spezifität gelten bei einer CTA in der femoro-poplitealen Region [8,53].

Die wesentlichen Vorteile der CTA sind die möglichen Darstellungen von Verkalkungen, Clips, Bypass-Transplantaten, Stents und (begleitenden) Aneurysmen. Die Nachteile der CTA sind die mit der Untersuchung einhergehende Strahlenbelastung und der Gebrauch von jodiertem Kontrastmittel, welches bei Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) nur eingeschränkt verwendet werden soll. Auch bei bestehender Unverträglichkeit

sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Weitere Pitfalls sind ausgeprägte Verkalkungen, die die Erkennung von Stenosen, meistens in den Unterschenkelarterien, erschweren [2,8,54].

1.8.5 Magnetresonanztomografie (MRA)

Die MRA wird zur Darstellung peripherer Arterien eingesetzt, wobei hierfür Techniken mit Kontrastmittel (z.B. Gadolinium) Anwendung finden. Die Sensitivität und Spezifität der MRA liegen jeweils ungefähr bei 95% hinsichtlich der Diagnostik von segmentalen Stenosen und Okklusionen. Im Gegensatz zur CTA weist die MRA eine höhere Weichteilauflösung auf, jedoch kommen Bewegungsartefakte häufiger vor. Außerdem besteht die Gefahr, dass Gefäßverkalkungen, die potenzielle Maßnahmen einer Revaskularisation beeinflussen könnten, womöglich unterschätzt werden. Zudem können endovaskuläre Stents mithilfe einer MRA nicht beurteilt werden. Die mit einer MRA-Untersuchung einhergehenden Zeit- und Kostenfaktoren limitieren die routinemäßige Verwendung dieses bildgebenden Verfahrens [2,3,8,54].

1.8.6 Digitale Subtraktionsangiografie (DSA)

Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) galt lange Zeit als Goldstandard in der Bildgebung der Gefäße. Mittlerweile wurde diese Art der Bildgebung aufgrund der Invasivität und des Komplikationsrisikos von anderen, weniger invasiven Methoden ersetzt. Als Ausnahme hierfür gilt die pAVK distal des Knies, bei der die DSA nach wie vor als Goldstandard angesehen wird. Der Grund hierfür ist, dass die anderen bildgebenden Methoden gewisse Limitationen im Bereich der Knöchel- und Fußsegmente aufweisen [8,54].

1.9 Differenzialdiagnosen

Aufgrund verschiedenster Ursachen von Schmerzen in den Beinen, die möglicherweise als pAVK fehlinterpretiert werden können, wird hier auf einige der häufigsten Differenzialdiagnosen eingegangen.

1.9.1 Diabetische Neuropathie

Die diabetische Neuropathie tritt meist als eine Folgeerscheinung eines dauerhaft schlecht eingestellten Diabetes mellitus auf. Sie führt üblicherweise zu einem verminderten Empfindungsvermögen in den Beinen oder in den Füßen. In manchen Fällen kann es zu schwerwiegenderen Folgen wie starken Schmerzen im Fuß kommen, die zu erheblichen

Behinderungen führen. Oft beschreiben Patient*innen einen brennenden oder schießenden Schmerz, der häufig nachts schlimmer empfunden wird als tagsüber. Hinweise, die bei der Unterscheidung zwischen diabetischer Neuropathie und ischämischem Ruheschmerz helfen können, sind eine symmetrische Verteilung der Beschwerden in den Beinen, oft in Kombination mit einer Hypersensibilität der Haut, aber auch ein vermindertes Vibrationsempfinden und vermindert auslösbare Reflexe. Periphere Neuropathien, die durch Ursachen wie Vitamin B₁₂-Mangel, Syringomyelie, chronischer Alkoholkonsum oder andere Toxine entstanden sind, sind ebenfalls als mögliche Differenzialdiagnosen zu nennen [35].

1.9.2 Nervenwurzelkompression

Eine Reihe von Wirbelsäulenerkrankungen, wie zum Beispiel die Spinalkanalstenose oder der Bandscheibenprolaps, kann zu einer Kompression der Nervenwurzeln führen, die zu einem dauerhaften Schmerz führt und typischerweise mit einem Rückenschmerz einhergeht. Außerdem sprechen Schmerzen, die entlang einer oder mehrerer lumbosakralen Dermatome ausstrahlen, eine angegebene Beinschwäche oder die Erleichterung solcher Symptome durch einen Positionswechsel eher für eine neurologische Genese. Zusätzlich nehmen die bereits beschriebenen Schmerzen in einer Ruhephase, beispielsweise nach dem Gehen, nicht sofort ab [35,55,56].

Die Studie von Nadeau et al. [57] konnte zeigen, dass Schmerzen, welche alleine beim Stehen auftreten, eher neurologischer Natur sind. Nichtsdestotrotz können bestimmte Konstellationen von weiteren Symptomen hilfreich sein, um diese besser voneinander zu unterscheiden. Patient*innen, die eine Symptomerleichterung beim Gehen verspüren, während sie sich auf einen Einkaufswagen stützen („shopping cart sign“), die beim Stehen vermehrte Schmerzen oberhalb des Knies bemerken und eine Erleichterung beim Sitzen wahrnehmen, leiden eher unter einer lumbalen Spinalkanalstenose. Im Gegensatz dazu haben Patient*innen, deren Schmerzen in den Waden liegen und durch das Stehen gelindert werden, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer vaskulär bedingten Claudicatio [57].

1.9.3 Thrombangiitis obliterans

Die Thrombangiitis obliterans ist eine schubweise verlaufende, segmentale entzündliche Erkrankung der kleinen bis mittelgroßen Arterien und Venen, bei der entzündungszellreiche Thromben zu Gefäßverschlüssen führen. Männer sind öfter von dieser Erkrankung betroffen, wobei das typische Alter zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr liegt. Die Ätiologie der

Thrombangiitis obliterans ist unbekannt, wobei der Genuss oder die vermehrte Exposition von Tabak eine zentrale Rolle in der Entstehung und Entwicklung dieser Erkrankung spielt. Schließlich wird dieses Krankheitsbild fast ausschließlich bei Tabakraucher*innen beobachtet. Patient*innen, die weiterhin dem Tabakkonsum nachgehen, zeigen typischerweise Schmerzen an den Akren, die sich bei weiterer Exposition zu einer digitalen Ischämie und zu einer Gangrän entwickeln können [37,58,59].

1.9.4 Popliteales Entrapment-Syndrom

Das Entrapment-Syndrom der Arteria poplitea (PAES) ist das Ergebnis einer Kompression der Poplitealarterie durch die umliegende Muskulatur und der Ligamente in der Fossa poplitea [60], wobei hauptsächlich junge Erwachsene und Männer davon betroffen sind. Die Prävalenz klinisch relevanter PAES ist als gering einzustufen. Das häufigste Symptom des PAES ist die Claudicatio intermittens. Weitere Symptome wie das Auftreten von Parästhesien oder kalten Extremitäten können ebenso nach entsprechender Belastung hervorgerufen werden [61].

Sollte die Poplitealvene durch die Kompression betroffen sein, so können typische Symptome der venösen Hypertension entstehen. Beispiele hierfür sind ein Anschwellen oder ein Schweregefühl des betroffenen Beins, Varikosen und nächtliche Wadenkrämpfe [62]. PAES sollte daher, im Gegensatz zur pAVK bei älteren Personen, vor allem bei jüngeren Personen mit einer aufgetretenen CI-Symptomatik oder vorher genannten Symptomen in Betracht gezogen werden. Die Diagnose kann durch die Kompression der Poplitealarterie im Ultraschall anhand von durchgeführten Provokationsmanövern gestellt werden [61,63]. Die MRT-Untersuchung ist Mittel erster Wahl, die sowohl physiologische als auch anatomische Informationen liefert und so für eine mögliche Intervention essenziell ist [64].

1.9.5 Zystische Adventitiadegeneration

Die zystische Adventitiadegeneration ist eine seltene Ursache der CI und betrifft Personen mittleren Alters, vor allem die des männlichen Geschlechts. In den meisten Fällen ist die Poplitealarterie davon betroffen [61].

Die Symptome ergeben sich aus der Verengung des Arterienlumens durch Zysten in der Adventitia der Arterie, wobei die genaue Ätiologie bisher unbekannt ist. Als mögliche Ursachen werden wiederholte Traumata oder systemische Erkrankungen diskutiert [65]. Die Symptome können sporadisch auftreten und im Laufe der Zeit zu- oder abnehmen. Sie können auch für längere Zeit verschwinden und dann ohne verursachende Ereignisse wieder

auftreten. Wie bei der atherosklerotisch bedingten Claudicatio intermittens werden die Symptome in Ruhe geringer, allerdings ist in solchen Fällen die Phase bis zum Verschwinden der Schmerzen vergleichsweise verlängert und dauert oft bis zu 20 Minuten an [66].

1.10 Therapie

Patient*innen, die an einer pAVK leiden, haben ein höheres kardiovaskuläres Risiko. Die Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen (engl. major adverse cardiac event, MACE) ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Beispiele hierfür sind der Myokardinfarkt oder der ischämische Schlaganfall. Daher sollen Patient*innen unter anderem eine leitlinienorientierte medikamentöse Therapie erhalten, die beispielsweise eine Bewegungstherapie und Lifestylemodifikation beinhaltet, um Komplikationen wie MACE zu reduzieren und den funktionellen Status zu verbessern [67].

1.10.1 Lebensstilmodifikation

Die Behandlung der pAVK beginnt mit der Reduktion der bereits besprochenen Risikofaktoren und mit Maßnahmen in Form von Lebensstiländerungen. Zum Beispiel ist das Rauchen von Zigaretten eines der signifikantesten Risikofaktoren für die Progression der pAVK. Studien zeigen, dass die 5-Jahres-Mortalität von 14% bei pAVK-Patient*innen, die mit dem Rauchen aufgehört haben, verglichen mit den 31% bei Noch-Raucher*innen, signifikant kleiner ist. Außerdem ist die Raucherentwöhnung mit einer erhöhten Überlebensrate (ohne die Notwendigkeit einer Amputation) assoziiert. Auch die Gefahr des Passivrauchens sollte evaluiert und bestmöglich gemieden werden. Damit soll Empfehlungen zufolge allen rauchenden pAVK-Patient*innen bei jedem Arztbesuch geraten werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Den Patient*innen sollen Hilfeleistungen in Form von unterstützender Pharmako- oder Nikotinersatztherapie oder eines Entwöhnungsprogramms angeboten werden [4,42,50,68].

1.10.2 Bewegungstherapie

Die Bewegungstherapie beinhaltet ausgearbeitete, strukturiert und wiederholt durchgeführte Übungen von Körperbewegungen, um die körperliche Fitness aufrechtzuerhalten und zu verbessern. Somit ist die strukturierte Bewegungstherapie für die Behandlung von pAVK-Patient*innen essenziell. Diese Form der Therapie kann in eine überwachte und in eine heimbasierte Bewegungstherapie eingeteilt werden. Die überwachte Bewegungstherapie ist effektiver als die nicht überwachte Form. Sollte die überwachte Therapie nicht möglich sein,

ist die nicht überwachte Therapieform dennoch eine nützliche Alternative. Sollten Gehübungen für die Patient*innen keine zweckmäßige Trainingsform darstellen, erweisen sich beispielsweise Kraftübungen oder eine Ergometrie der Oberarme als effektive Trainingsmöglichkeiten [4,8,41,42].

In 32 randomisierten Kontrollstudien, in denen insgesamt 1835 Patient*innen mit stetigem Beinschmerz inkludiert waren, konnte mit einer Bewegungstherapie ein entscheidender Benefit im Vergleich zur Placebo- oder üblichen Therapiegruppe erzielt werden. Eine Verbesserung für Betroffene der CI gab es sowohl in der schmerzfreien als auch in der maximal möglichen Gehdistanz. Der ABI hingegen konnte durch eine Bewegungstherapie nicht verbessert werden. Hinsichtlich der Amputationsrate oder Mortalität war kein verbessernder Effekt zu verzeichnen. Die Lebensqualität der Betroffenen konnte durch diese Therapie jedoch positiv beeinflusst werden [69].

Den Leitlinien entsprechend wird bei einer symptomatischen pAVK die überwachte Bewegungstherapie empfohlen, um die Symptome an den Beinen, den funktionellen Status und die Lebensqualität zu verbessern. Außerdem kann die Bewegungstherapie als unterstützende Therapieform bei Patient*innen, die eine therapeutische Revaskularisation erhalten, angewandt werden. Bei Vorliegen einer CLI ist die Bewegungstherapie nicht zielführend [4,42].

Die überwachte Bewegungstherapie
... findet in einer Klinik oder in einer ambulanten Einrichtung statt.
... beinhaltet intermittierendes Gehen als Behandlungsmodalität.
... erfolgt eigenständig oder im Rahmen eines kardiologischen Rehabilitationsprogramms.
... wird direkt von Gesundheitsversorger*innen überwacht.
... wird mindesten 30 bis 45 Minuten lang pro Sitzung durchgeführt, wobei diese mindestens dreimal pro Woche über mindestens 12 Wochen stattfinden sollte.
... beinhaltet Gehphasen bis zu einer mäßigen bis maximalen Claudicatio abwechselnd mit dazwischen eingebauten Ruhephasen.
... enthält Auf- und Abwärmphasen zu jeder Einheit.
Die heimbasierte Bewegungstherapie
... findet in der persönlichen Umgebung der Patient*innen statt.
... ist selbstgesteuert nach vorheriger Anleitung durch Gesundheitsversorger*innen.
... enthält ein Trainingsprogramm, das der überwachten Therapieform ähnelt.
... beinhaltet eine Patient*innenberatung, die für Verständnis sorgen soll, wie das Programm abläuft und wie die Gehschwierigkeit gesteigert werden kann.
... kann verhaltensändernde Techniken enthalten, wie ein Gesundheitscoaching oder die Nutzung von aktivitätsüberwachenden Hilfsmitteln.

Tabelle 3: Übersicht der Bewegungstherapie

Quelle: angelehnt an Gerhard-Herman et al., 2017, S.e747 [33]

1.10.3 Medikamentöse Therapie

1.10.3.1 Antithrombotische Therapie

Die Leitlinien empfehlen eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, entweder mit Aspirin (75 mg/dL bis zu 325 mg/dL) oder mit Clopidogrel (75 mg/dL) im Rahmen einer Monotherapie, um das Risiko eines Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls oder eines vaskulären Tods bei Personen mit symptomatischer pAVK zu verringern [4,42].

Hierbei ermittelte die Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration, in der 9214 Patient*innen in insgesamt 42 Studien untersucht worden sind, eine relative Reduktion schwerwiegender vaskulärer Ereignisse bei pAVK-Patient*innen um 23% verglichen mit Personen, die keine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung erhalten haben [70].

Die Ergebnisse der CAPRIE-Studie (Clopidogrel versus Aspirin bei Patient*innen mit gegebenem Risiko für ischämische Ereignisse) zeigen, dass Clopidogrel im Vergleich zu Aspirin effektiver in der Reduktion des kombinierten Risikos sekundärer kardiovaskulärer

Ereignisse ist. Der Benefit von Clopidogrel im Vergleich zu Aspirin ist vor allem in der Untergruppe der pAVK-Patient*innen gegeben [71].

Bei asymptomatischer pAVK ist eine Thrombozytenaggregationshemmung im Sinne einer Monotherapie angemessen, um das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu reduzieren. Die Effektivität einer dualen antithrombozytären Therapie bei symptomatischen pAVK-Patient*innen ohne vorheriger Revaskularisation ist nicht nachgewiesen [42].

1.10.3.2 Lipidsenkende Therapie

Eine lipidreduzierende Therapie ist hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Vorliegen einer pAVK effektiv. Somit ist die medikamentöse Behandlung mittels hochintensiver Statintherapie bei pAVK-Patient*innen indiziert. Ziel ist, eine Reduktion von $\geq 50\%$ des ursprünglichen LDL-Cholesterins zu erreichen [42,72].

Die ESC-Guidelines geben vor, dass das LDL-Cholesterin aller pAVK-Patient*innen unter 1,4 mmol/L (<55 mg/dL) gesenkt werden sollte. Auch hier wird eine Reduktion von über 50% des ursprünglichen LDL-Cholesterinwerts und eine Therapie mittels Statinen bei allen pAVK-Patient*innen empfohlen [4].

In der Heart Protection-Studie mit 6748 pAVK-Patient*innen konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von Simvastatin (40 mg) die Rate des ersteintretenden kardiovaskulären Ereignisses um 22% reduziert [73].

Der Effekt einer PCSK9-Inhibition mit Evolocumab wurde unter anderem im Rahmen der FOURNIER-Studie untersucht. Dabei wurde der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, MI, Schlaganfall, Krankenhauszuweisung bei instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisation) bei der Patient*innengruppe, die dem Evolocumab randomisiert zugeteilt wurde, im Vergleich zur Placebogruppe seltener erreicht. Außerdem reduzierte Evolocumab das Risiko einer MACE bei allen Patient*innen mit oder ohne Vorliegen einer bekannten pAVK [74].

1.10.3.3 Glykämische Kontrolle

Wie zuvor dargelegt, gilt der Diabetes mellitus als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und die pAVK. Daher wird den Leitlinien entsprechend bei Diabetiker*innen mit einer pAVK eine strikte glykämische Kontrolle empfohlen [4].

Die therapeutischen Ziele sollten mit diesen Patient*innen entsprechend individuell vereinbart werden. Ein Zielwert des HbA1c von unter 7% kann bei Patient*innen ohne ein höheres Risiko für das Entstehen von Hypoglykämien in Erwägung gezogen werden [75].

1.10.3.4 Antihypertensive Therapie

Bei Vorliegen einer arteriellen Hypertension bei pAVK-Patient*innen soll an eine antihypertensive Therapie gedacht werden, um das Risiko eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls, Herzversagens und kardiovaskulären Todes zu senken. Primär sollen ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten/Sartane verwendet werden. Für den systolischen Blutdruck wird ein Zielwert von unter 130 mmHg und für den diastolischen Blutdruck ein Wert von unter 80 mmHg empfohlen [4,42].

1.10.4 Revaskularisation

Zunächst soll hervorgehoben werden, dass die medikamentöse Therapie zur Reduktion kardiovaskulärer Risiken und die lokale Behandlung von entstandenen Wunden neben der nun angesprochenen Revaskularisation von großer Bedeutung sind. Im Zuge der Revaskularisation gibt es mehrere Möglichkeiten die Perfusion der betroffenen Extremitäten zu verbessern. Endovaskuläre Eingriffe und gefäßchirurgische Sanierungen sind hierbei mögliche Therapieoptionen einer CLI. Welche der beiden Möglichkeiten als initiale Therapie für die einzelne Person in Frage kommt, hängt von den gegebenen Umständen und Faktoren ab. Beispiele hierfür sind das Verteilungsmuster der vorliegenden pAVK, individuelle OP-Risiken oder die Verfügbarkeit von autogenem Material für mögliche Venen-Bypässe [76].

In der endovaskulären Therapie hat sich die Ballon-Angioplastie etabliert. Jedoch kommt es nach solchen Eingriffen verhältnismäßig oft zu Restenosen in den Arterien der unteren Extremität, wobei die A. iliaca communis am seltensten davon betroffen ist. Die Rate einer Restenose nimmt bei distaler Lage, zunehmender Länge der Läsion, vorherrschender Kalzifizierung, schlechtem Run-Off, Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung zu. Daher werden zunehmend andere Techniken wie die Angioplastie mit einem medikamentenbeschichteten Ballon, Lithotrypsieverfahren, Laserverfahren oder die Stentimplantation angewandt, um die Restenoserate herabzusetzen. Die Therapie mittels medikamentenfreisetzender („drug-eluting“) Ballone und Stents soll in einer verminderten Entstehung der neointimalen Hyperplasie resultieren. Chirurgische Revaskularisationen können ebenso durchgeführt werden. Dabei kommen offen-chirurgische Techniken oder kombiniert endovaskulär-chirurgische Techniken zum Einsatz [2].

Revaskularisationen im Rahmen einer vorherrschenden Claudicatio stellen eine plausible Therapiemaßnahme dar und sind bei Patient*innen mit einer im Alltag einschränkenden

Symptomatik und einem nicht ausreichendem Ansprechen auf eine konservative Therapie indiziert [42].

1.11 Lebensqualität und Prognose

Patient*innen mit einer pAVK besitzen aufgrund der krankheitsbedingt eingeschränkten körperlichen Gesundheit eine geringere Lebensqualität als gesunde Menschen [77]. Zudem zeigt die US-amerikanische PARTNERS-Studie, dass pAVK-Patient*innen eine ähnlich geringe Lebensqualität aufweisen wie Personen, die an anderen kardiovaskulären Erkrankungen leiden. Die Auswirkungen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen scheinen auf die körperliche Gesundheit größer zu sein als auf die soziale oder psychische Komponente [78].

Zwar mag die Atherosklerose ein Leben lang progressiv voranschreiten, jedoch zeigen Studien, dass CI-Patient*innen nicht zwingend an einer klinischen Verschlechterung leiden müssen. Diese gewisse Befundstabilisierung kann aufgrund einer erhöhten Kollateralisierung, einer allmählichen metabolischen Adaption der ischämischen Muskulatur oder einer Raucherentwöhnung gegeben sein [79].

Allerdings kann bei den objektiven Messungen oft eine verminderte Gehdistanz ermittelt werden, obwohl Patient*innen keine subjektive Verschlechterung der Symptomatik wahrnehmen [80]. Der Verlauf einer schweren symptomatischen pAVK kann nicht genauestens wiedergegeben werden. Schließlich erhalten die meisten Patient*innen zeitnahe eine adäquate Therapie, sei es in Form einer konservativen Therapie oder einer Revaskularisation [79].

Patient*innen mit einer kritischen Extremitätenischämie (CLI) weisen eine geringere Lebensqualität auf als Patient*innen, die an den Symptomen einer CI leiden. Diese Gruppe zeigt einen Gesundheitsstatus, der mit schwerst- oder krebskranken Menschen verglichen werden kann. Zudem sind körperliches Funktionsniveau, körperlicher Schmerz und subjektive Gesundheit ähnlich oder schlechter als bei Herzinsuffizienz- und rezenten Herzinfarktpatient*innen [81].

Heald et al. zeigten im Rahmen eines systematischen Reviews, dass ein geringerer ABI-Wert mit einer erhöhten Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität sowie der koronaren Herzkrankheit und dem Hirninfarkt assoziiert ist. Somit kann der ABI als Marker für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gesehen werden [82].

In dem Review von Agnelli et al. ist das Vorhandensein einer CLI im Vergleich zu einem alleinigen ABI-Wert $<0,90$ mit einem erhöhten Risiko der Gesamt- und kardiovaskulären

Mortalität, eines Myokardinfarkts und einer Amputation verbunden. Das Risiko eines Schlaganfalls hingegen war bei Patient*innen mit einer CLI oder einem ABI-Wert $<0,90$ vergleichsweise ähnlich. Außerdem lassen die Ereignisraten dieser Studie darauf schließen, dass das Risiko eines Schlaganfalls oder eines MI bei pAVK-Patient*innen zumindest gleich hoch ist wie das der KHK-Patient*innen [83].

Darüber hinaus haben pAVK-Patient*innen ein höheres Risiko, eine Depression zu entwickeln als Personen, die nicht von einer pAVK betroffen sind. Das Vorliegen einer Depression bei einer pAVK ist mit einer umso höheren Mortalitätsrate assoziiert [84].

1.12 Biomarker

Die kritische Extremitätenischämie als schwerste Verlaufsform einer vorbestehenden pAVK ist eine Entität mit einer hohen Mortalität und einem hohen Risiko für die Notwendigkeit einer Amputation, obwohl sich das Angebot an therapeutischen Möglichkeiten in den letzten Jahrzehnten verbessert hat. Falls eine pAVK nicht rechtzeitig diagnostiziert wird und dementsprechend keine adäquate Therapie angeboten wird, ist die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Krankheitsentwicklung bis hin zur kritischen Extremitätenischämie hoch [85].

Biomarker können helfen das Vorhandensein eines gewissen Zustands oder einer Krankheit zu erkennen oder zu bestätigen. Gemäß der Biomarker-Arbeitsgruppe der Food and Drug Administration und des NIH ist ein Biomarker ein definiertes Merkmal, das als Indikator für normale biologische oder pathogene Prozesse oder Reaktionen auf eine Exposition beziehungsweise Intervention gemessen wird [86].

Aktuell gibt es bezüglich des Screenings, der Risikostratifizierung und der Prognose der pAVK nicht den idealen Biomarker. Allerdings konnte bisher gezeigt werden, dass einige Entzündungsparameter eine Assoziation mit der Krankheitsprogression und den Komplikationen aufweisen [87,88].

Beispielsweise zeigt die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) eine Assoziation mit einer hohen Mortalität bei Patient*innen mit einer kritischen Extremitätenischämie (CLI) [89]. Die NLR ist ein leicht zu ermittelnder Parameter, schließlich kann dieses Verhältnis mithilfe des Differenzialblutbilds errechnet werden. Ein hoher Wert an neutrophilen Granulozyten spiegelt die inflammatorische Antwort wider. Eine relative Lymphozytopenie ist Ausdruck einer kortisolbedingten Stressantwort [90].

Der Studie von Gary et al. zufolge weist eine NLR $>3,95$ eine Assoziation mit einem hohen Risiko für eine CLI in pAVK-Patient*innen auf. Vaskuläre Endpunkte wie Myokardinfarkte oder Schlaganfälle waren in diesem Kollektiv ebenso häufiger zu sehen [85]. In einem Review mit 23 inkludierten Studien zeigten die Ergebnisse, dass die NLR mit dem Amputationsrisiko und der Mortalität bei Patient*innen mit einer Extremitätenischämie assoziiert ist [91]. Eine weitere Metaanalyse ergab, dass die NLR eine gute Vorhersagekraft hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Auftretens von schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen an den Extremitäten aufweist. Somit ist die NLR ein kostengünstiger, praktikabler und prognostischer Biomarker zur Identifizierung von Hochrisikopatient*innen mit einer pAVK [92].

Das Thrombozyten-Lymphozyten-Verhältnis oder die Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio (PLR) ist ebenso ein einfach zu erhebender Test. Eine erhöhte PLR wurde bereits mit einer schlechteren Prognose bei Patient*innen mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen assoziiert [93,94]. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass eine PLR >150 in einer signifikanten Assoziation mit dem hohen Risiko einer CLI bei pAVK-Patient*innen steht. Auch in diesem Fall waren die vaskulären Endpunkte, die durch atherosklerotische Läsionen entstehen, wie zum Beispiel Myokardinfarkte, häufiger [95].

Zudem gibt es weitere Biomarker, die für solche Fragestellungen Verwendung finden können. Die Lymphozyten-Monozyten-Ratio (LMR) steht im Zusammenhang mit dem Risiko einer CLI. Dabei ist ein erniedrigtes Verhältnis von Lymphozyten zu Monozyten signifikant mit einem hohen Risiko für CLI und andere vaskuläre Endpunkte verbunden [96]. Auch das hochsensitive C-reaktive Protein (CRP) ist bei symptomatischer pAVK mit zukünftigen arteriellen Ereignissen assoziiert. Jedoch hat das CRP für sich allein keine prädiktive Aussagekraft bei symptomatischen pAVK-Patient*innen [97].

1.13 Neutrophilen-Albumin-Ratio (NPAR)

Wie bereits erläutert, sind neutrophile Granulozyten und dementsprechend die von Neutrophilen abgeleiteten Entzündungsmarker auch als Antwort auf diverse chronische inflammatorische Prozesse, wie zum Beispiel im Rahmen eines Diabetes mellitus oder einer Atherosklerose, zu sehen [90,98,99].

Neben anderen Biomarkern hat auch die Neutrophilen-Albumin-Ratio (NPAR) aufgrund ihrer Wirksamkeit und Zugänglichkeit Aufmerksamkeit erlangt. Das Verhältnis wird

definiert, indem man die neutrophilen Granulozyten (in Prozent) durch die gemessene Konzentration des Serumalbumins dividiert. Das Albumin spielt als prädominantes Protein im Plasma des Menschen in zahlreichen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle [100]. Im Rahmen einer chronischen Inflammation sind die Albuminspiegel vermindert und somit ist das Albumin als negatives Akute-Phase-Protein zu sehen [101].

Bisher konnten Assoziationen zwischen der NPAR und einigen kardiovaskulären beziehungsweise metabolischen Erkrankungen gezeigt werden [102–107], jedoch ist der Zusammenhang mit einer pAVK und ein möglicher Nutzen als prognostischer Parameter bisher unklar.

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit erfolgte eine retrospektive Datenanalyse, in der 1471 Patient*innen mit einer pAVK einbezogen wurden. Dabei wurde dieses Patient*innenkollektiv an der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz von 2004 bis 2020 aufgrund einer interventionsbedürftigen pAVK stationär behandelt. Das Einschlusskriterium der Patient*innen war die Behandlung einer vorliegenden pAVK im zuvor genannten Zeitraum und das Vorhandensein der für die Ratio relevanten Laborparameter. Die Ausschlusskriterien waren entsprechend fehlende Laborparameter.

Die Diagnose der pAVK wurde mittels Anamnese, klinischer Beurteilung, ABI und Duplex-Sonografie nach den TASC-II-Kriterien gestellt [35]. Der Schweregrad der pAVK wurde nach der Fontaine-Klassifikation eingeteilt, wobei die CLI gemäß dieser Klassifikation den Stadien III und IV zuzuordnen ist. Diese sind den Leitlinien entsprechend durch das Vorliegen ischämischer Ruheschmerzen, Ulzera oder Gangrän definiert [2,4]. Demnach wurden die untersuchten Variablen und Prädiktoren für die CLI bei allen Patient*innen mit einer pAVK in Anbetracht des Vorhandenseins oder Fehlens einer CLI analysiert und mittels Tabellen wiedergegeben.

Die Datenerhebung erfolgte mittels Erfassung der Parameter anhand der im Krankenhausinformationssystem (openMEDOCS) abgespeicherten Krankengeschichte, der vorliegenden Begleiterkrankungen und der kardiovaskulären Risikofaktoren der pAVK-Patient*innen. Die klinischen Symptome wurden beurteilt und entsprechende körperliche Untersuchungen wurden durchgeführt.

Die Hauptzielgröße dieser Studie ist der NPAR-Wert im Hinblick auf das Vorliegen einer CLI bei Patient*innen mit einer pAVK. Mithilfe des durchgeführten Labors im Rahmen des Aufenthaltes an der Klinischen Abteilung für Angiologie kann anhand zwei routinemäßig erhobener Laborwerte der jeweilige NPAR-Wert errechnet werden. Dabei wird die neutrophile Granulozytenzahl (in Prozent) durch den Wert des Serumalbumins (in g/dL) dividiert und somit der NPAR-Wert als Quotient ermittelt. Für das Routinelabor wurden EDTA-Röhrchen für die neutrophilen Granulozyten und Serum-Röhrchen für das Albumin verwendet. Als Nebenzielparameter gelten weitere vaskuläre Endpunkte.

Im Rahmen der statistischen Analyse werden die klinischen Merkmale und Ergebnisse der Proband*innen gesammelt, mittels IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ausgewertet und mithilfe deskriptiver Statistik in Form von Tabellendarstellungen dargelegt. Dabei werden qualitative Variablen mittels absoluter und relativer Häufigkeit wiedergegeben. Quantitative Variablen werden durch Median, Interquartilabstand und Spannweite beschrieben.

Neben anderen Prädiktoren für die CLI wie das Alter, der BMI oder die Einnahme von Medikamenten wurde auch die Prozentzahl neutrophiler Granulozyten, der absolute Albuminwert und die NPAR aus dem Routinelabor mithilfe univariater Regressionsanalyse analysiert und ihre Beziehung zum Endpunkt einer CLI untersucht.

Dabei wird ein p-Wert von unter 5% als statistisch signifikant betrachtet und mit der ermittelten Odds-Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervallen für die Auswertung herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In diese Studie wurden insgesamt 1471 Patient*innen mit der Diagnose einer pAVK eingeschlossen. Das Patient*innenkollektiv war mit 58,7% mehrheitlich männlich, wohingegen 41,3% des Kollektivs weiblich waren. Der Altersmedian betrug 75 Jahre mit einem zugehörigen Interquartilabstand von 67 bis 82 Jahren.

Im Rahmen der Erhebung bestehender Medikation gaben 41,4% der Patient*innen an, regelmäßig einen Thrombozytenaggregationshemmer (Plavix/Clopidogrel) einzunehmen. 50,7% der Proband*innen wurden mittels Thrombo ASS behandelt und 52,5% standen unter einer Statintherapie.

Regelmäßiges Rauchen wurde bei 43% der Proband*innen als Risikofaktor ermittelt. 55,5% der Patient*innen waren von einer Adipositas betroffen. An einen insulinpflichtigen Diabetes (IDDM) litt knapp ein Viertel der Patient*innen (24,3%). Bei 29,2% war ein nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) bekannt.

Die Neutrophilen-Albumin-Ratio wurde neben dem Prozentwert neutrophiler Granulozyten und dem Wert des Serumalbumins erhoben und errechnet. Der NPAR-Median des gesamten Kollektivs betrug 17,8 bei einem vorliegenden Interquartilabstand von 15,4 bis 20,8. Die Spannweite umfasste Werte von 3,8 bis 53,8. Der Median hinsichtlich der neutrophilen Granulozyten betrug 70% bei einem Interquartilabstand von 64 bis 77%. Der Median des Serumalbumins lag bei 3,9 g/dL und der zugehörige Interquartilabstand bei 3,6 bis 4,3 g/dL.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Eigenschaften der Studienpopulation.

Merkmal	n (%) Median (IQR, Spannweite)
Geschlecht	
• männlich (♂)	864 (58,7%)
• weiblich (♀)	607 (41,3%)
Alter in Jahren	75 (67-82; 32-97)
BMI in kg/m ²	26 (23,4-29,2; 12-47,3), n=1367
CLI	877 (59,6%)
Gesamtcholesterin in mg/dL	167 (138-204; 59-347), n=1212
HDL-Cholesterin in mg/dL	45 (37-57; 5-136), n=1024
Leukozyten (10 ⁹ /L)	8,4 (6,8-10,5; 1,7-37,5), n=1427
Neutrophile Granulozyten in %	70 (64-77; 8-95)
Serumalbumin in g/dL	3,9 (3,6-4,3; 1-5,4)
NPAR	17,8 (15,4-20,8; 3,8-53,8)
Nikotin	630 (43%), n=1464
Adipositas	813 (55,5%), n=1464
IDDM	356 (24,3%), n=1464
NIDDM	427 (29,2%), n=1464
Plavix (Clopidogrel)	555 (41,4%)
Statine	703 (52,5%)
Thrombo ASS	679 (50,7%)

Tabelle 4: Eigenschaften der Studienpopulation

3.2 Ergebnisse in Bezug auf die kritische Extremitätenischämie

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Faktoren als mögliche Prädiktoren für das Entstehen einer CLI untersucht. Dabei wurde die univariate Regressionsanalyse angewandt. Die Ergebnisse sind in untenstehender Tabelle gelistet.

Die Analyse wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CLI und dem Alter ($p=0,001$) als auch zwischen der CLI und dem BMI ($p<0,001$) auf. Außerdem konnte zwischen der CLI und der Adipositas, dem IDDM und dem NIDDM jeweils eine statistisch signifikante Assoziation gezeigt werden (jeweils $p<0,001$).

Bezüglich medikamentöser Therapien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CLI und der Einnahme von Plavix ($p=0,005$), aber auch zwischen der CLI und der Einnahme von Statinen ($p=0,015$) wiedergegeben werden.

Ebenso wurde eine statistische Signifikanz zwischen den Leukozyten und der CLI nachgewiesen ($p=0,001$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CLI und der NPAR konnte nicht ermittelt werden ($p=0,235$).

Des Weiteren wurde weder eine statistische Signifikanz zwischen der CLI und der Neutrophilenzahl (in Prozent) noch zwischen der CLI und dem Serumalbumin (in g/dL) festgestellt.

	keine CLI n (%) Median (IQR)	CLI n (%) Median (IQR)	OR 95%- Konfidenzintervall	Signifikanz p-Wert
Alter			1,02 (1,01-1,03)	0,001
BMI	26,8 (24,1-29,7)	25,5 (23,0-28,6)	0,94 (0,91-0,96)	<0,001
Gesamtchol.	162,0 (134-198)	172 (141-208)	1,005 (1,002-1,007)	<0,001
HDL-Chol.	43,0 (34,0-54,0)	47,0 (38,0-59,0)	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Leukozyten	8,6 (7,0-10,7)	8,2 (6,7-10,4)	0,947 (0,917-0,978)	0,001
Neutrophile G.	70,3 (64,0-77,0)	70,0 (64,0-77,0)	1,00 (0,99-1,01)	0,605
Serumalbumin	3,9 (3,6-4,3)	4,0 (3,6-4,3)	1,12 (0,92-1,35)	0,257
NPAR	17,9 (15,4-21,1)	17,7 (15,4-20,6)	0,99 (0,97-1,01)	0,235
Nikotin				
Nein	327 (55,1%)	507 (58,2%)	Ref.	0,245
Ja	266 (44,9%)	364 (41,8%)	0,88 (0,72-1,09)	

Adipositas				
Nein	216 (36,4%)	435 (49,9%)	Ref.	<0,001
Ja	377 (63,6%)	436 (50,1%)	0,5 (0,46-0,71)	
IDDM				
Nein	391 (65,9%)	717 (82,3%)	Ref.	<0,001
Ja	202 (34,1%)	154 (17,7%)	0,42 (0,33-0,53)	
NIDDM				
Nein	330 (55,6%)	707 (81,2%)	Ref.	<0,001
Ja	263 (44,4%)	164 (18,8%)	0,29 (0,23-0,37)	
Plavix				
Nein	289 (53,9%)	496 (61,7%)	Ref.	0,005
Ja	247 (46,1%)	308 (38,3%)	0,83 (0,58-0,91)	
Statine				
Nein	233 (43,5%)	404 (50,2%)	Ref.	0,015
Ja	303 (56,5%)	400 (49,8%)	0,76 (0,61-0,95)	
Thrombo ASS				
Nein	268 (50,0%)	393 (48,9%)	Ref.	0,688
Ja	268 (50,0%)	411 (51,1%)	1,05 (0,84-1,30)	

Tabelle 5: Ergebnisse der Regressionsanalyse

4 Diskussion

Im Zuge dieser Diplomarbeit galt es zu erläutern, ob das Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Serumalbumin, auch als Neutrophilen-Albumin-Ratio (NPAR) bekannt, als prognostischer Parameter für den Verlauf einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) in Erwägung gezogen werden kann. Schließlich gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nicht den idealen Biomarker für das Screening oder die Risikostratifizierung von pAVK-Patient*innen. Jedoch lässt sich beispielsweise eine Assoziation zwischen eines erhöhten NT-proBNP und einer pAVK feststellen [87,88].

Daher wurde im Rahmen dieser retrospektiven Studie der Zusammenhang zwischen der NPAR und dem Vorliegen einer kritischen Extremitätenischämie (CLI), der schwersten Verlaufsform einer pAVK, eruiert. Es erfolgte eine Datenauswertung von 1471 Patient*innen mit vorliegender pAVK, wovon 864 männlich und 607 weiblich waren.

Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der CLI. Das stimmt mit der existierenden Datenlage überein, wobei mehrere Studien gezeigt haben, dass das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer pAVK ist. Das lässt die zunehmende Prävalenz und Inzidenz der pAVK und der CLI bei stetig steigendem Bevölkerungsalter erklären [79,108].

Der BMI und die Adipositas stehen den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge in einem statistisch signifikanten Zusammenhang zur CLI und haben hinsichtlich der pAVK einen protektiven Effekt. Das wird durch vorliegende Studien bestätigt, in denen aufgrund des höheren BMI ein verringertes Risiko für pAVK festgestellt werden konnte. In der Literatur wird dieses Phänomen als Adipositas-Paradoxon bezeichnet. Hierbei werden genetische Faktoren, Fehlfunktionen des Fettgewebes und die Verteilung des Körperfetts anstelle des reinen Körperfettanteils diskutiert. Ebenso können intensivere Therapien von gleichzeitig bestehenden Stoffwechselerkrankungen bei adipösen Menschen im Vergleich zu Normalgewichtigen hierfür ausschlaggebend sein. Anderen Studien zufolge konnte kein signifikanter positiver oder negativer Zusammenhang zwischen der Adipositas und der pAVK gezeigt werden [10,19,26].

Das Auftreten dieses Paradoxons in unserem Kollektiv kann dadurch erklärt werden, dass unser Kollektiv ausschließlich Patient*innen umfasste, die eine endovaskuläre Therapie erhalten haben. Dadurch waren fortgeschrittene Stadien der pAVK mit beispielsweise der

Notwendigkeit primärer Amputation ebenso wenig vertreten wie asymptomatische oder milde Verlaufsformen der pAVK. Außerdem ist es möglich, dass adipöse Patient*innen in unserem Kollektiv aufgrund ihrer potenziellen Therapieeignung engmaschiger und intensiver überwacht wurden.

Patient*innen unseres Kollektivs mit einer IDDM oder NIDDM besitzen ein geringeres Risiko, eine CLI zu entwickeln. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur bestehenden Evidenz, nach der ein länger bestehender oder schwerwiegender Diabetes mellitus stärker mit einer pAVK assoziiert ist. Es gilt hervorzuheben, dass pAVK-Patient*innen mit einem Diabetes mellitus ein schlechteres Outcome zugeschrieben wird [5,10,35]. Dementsprechend haben Diabetiker*innen ein höheres Risiko einer Amputation. Zudem nimmt die weltweite Prävalenz des Typ-2-Diabetes zu und hat deshalb einen erheblichen Einfluss auf die zukünftige Inzidenz und Prävalenz der pAVK und der CLI [26].

Hinsichtlich dieser paradoxen Ergebnisse sollen mögliche Bias hervorgehoben werden. Schließlich erfolgte die Erfassung des Krankheitsstatus ausschließlich anamnestisch und somit retrospektiv. So können Patient*innen mit bisher nicht erkanntem Diabetes mellitus fälschlicherweise der Nichterkranken-Gruppe zugeordnet worden sein, was zu einer möglichen Unterdiagnostik geführt haben könnte. Hierbei wäre angesichts des NIDDM die Erhebung des HbA1c-Werts und die dementsprechende Kategorisierung besser geeignet. Zudem wurde durch die Einteilung in IDDM und NIDDM weder der individuelle Krankheitsverlauf noch die Dauer oder die Therapietreue berücksichtigt. Diese Größen können jedoch das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen und so auch das Risiko der CLI beeinflussen [4]. Es ist daher anzunehmen, dass das untersuchte Kollektiv zu einem großen Teil aus gut eingestellten Diabetespatient*innen mit geringerer Komplikationsgefahr bestand.

Die Einnahme von Plavix (Clopidogrel) reduziert das Risiko für die CLI um 17%. Dieser Effekt beruht auf der protektiven Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern bei vaskulären Erkrankungen. Zudem wird in den Leitlinien die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern bei symptomatischer pAVK empfohlen [4,71].

Auch die Einnahme von Statinen senkt das Risiko für die CLI um 24%. Statine wirken protektiv durch ihre lipidsenkenden und antiinflammatorischen Effekte. In der Literatur wird die Einnahme von Statinen mit einer Reduktion der Mortalität und einer reduzierten

Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen beschrieben. Daher werden Statine bei pAVK-Patient*innen im Rahmen der lipidsenkenden Therapie empfohlen [4,73].

Daraus ergibt sich, dass das therapeutische Management der verschiedenen Risikofaktoren bei pAVK-Patient*innen essenziell ist und daher immer reevaluiert werden soll.

Neutrophile Granulozyten und die davon abgeleiteten Entzündungsmarker wie die NLR oder die NPAR spielen eine bestimmte Rolle bei verschiedensten inflammatorischen Prozessen im Körper [90,98,109]. Die Atherosklerose, die als häufigste Ursache einer pAVK gilt, beruht auf einer chronischen Entzündung, in der insbesondere Monozyten und weiße Blutkörperchen zusammen mit Zytokinen und Phospholipiden entzündliche Prozesse fördern [1,3,110].

Das Albumin hingegen stellt als prädominantes Protein im Plasma des Menschen eine wichtige Rolle in zahlreichen physiologischen Prozessen dar [100] und kann im Rahmen einer chronischen Inflammation vermindert sein [111].

Bisher konnten Assoziationen zwischen der NPAR und einigen kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen in verschiedensten Studien und Publikationen gezeigt werden [102–107]. Dabei belegte eine Studie, dass die im Rahmen des Aufnahmelabors errechnete NPAR bei Patient*innen mit akutem STEMI eine prädiktive Aussagekraft für die Sterblichkeit in Krankenhäusern aufweist [112]. Eine weitere Studie konnte die NPAR als unabhängigen Prädiktor für die Gesamtmortalität bei Patient*innen mit einem akuten Myokardinfarkt ermitteln [113].

Zum jetzigen Zeitpunkt besteht noch Unklarheit hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der NPAR und der pAVK, insbesondere ihrer schwerwiegenden Form, der CLI, sowie ihrer prognostischen Aussagekraft für den möglichen Krankheitsverlauf.

In dieser retrospektiven Arbeit konnte anhand der erhobenen Ergebnisse keine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer erhöhten Anzahl an neutrophilen Granulozyten oder eines verringerten Serumalbumins zur CLI gezeigt werden. Die fehlende statistische Signifikanz bezüglich des Serumalbumins kann dadurch erklärt werden, dass Albumin nicht nur durch Entzündungen, sondern auch durch Leber- und Nierenfunktion, Ernährung und Flüssigkeitshaushalt beeinflusst wird [114,115]. Aufgrund weiterer Komorbiditäten oder einer zusätzlichen Einnahme von Medikamenten wie Diuretika kann der Albuminspiegel im

Kollektiv ebenso verfälscht worden sein. Die Studie von Luo et al. zeigte, dass eine höhere Anzahl neutrophiler Granulozyten mit einem erhöhten Risiko für ischämisch bedingte Herzerkrankungen, Herzinfarkte und pAVK einherging [116]. Außerdem kann die einmalige Blutabnahme als weitere Limitation diskutiert werden, schließlich unterliegen beispielsweise die Albuminwerte tageszeitlichen Schwankungen. Durch das retrospektive Studiendesign können Confounder wie nicht dokumentierte Erkrankungs- oder Entzündungszustände die Werte beeinflussen.

Auch stand die NPAR als kombinierter Biomarker mit einem p-Wert von 0,235 in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zur CLI. Damit legen die vorliegenden Daten dieser Arbeit nahe, dass die Neutrophilen-Albumin-Ratio nicht als prognostischer Marker für die periphere arterielle Verschlusskrankheit geeignet ist.

Dennoch deuten Studien darauf hin, dass dieser Biomarker in einem Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen steht [112,113]. Eine Publikation konnte zeigen, dass erhöhte NPAR-Werte eine signifikante Assoziation mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung aufweist und somit ein gewisses Potenzial als neuer Parameter für die Risikoeinschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen besitzt [109].

Unser Patient*innenkollektiv war mehrheitlich männlichen Geschlechts, wobei 41,3% weiblich waren. Damit ist die Verteilung leicht ungleich, aber nicht stark unausgewogen. Dennoch können die Ergebnisse der Analyse nicht gleichermaßen für das männliche als auch das weibliche Geschlecht herangezogen werden.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist das verwendete Studiendesign. So sind die retrospektive Querschnittstudie und die Tatsache, dass zur Berechnung der NPAR eine einzelne Blutprobe verwendet wurde, als weitere limitierende Faktoren zu nennen. Schließlich können mehrere Blutabnahmen im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns eine erhöhte NPAR über einen gewissen Zeitraum besser widerspiegeln.

Es sind weitere Studien zur NPAR im Hinblick auf die pAVK vonnöten, um die in dieser Arbeit enthaltenen Resultate bestätigen oder widerlegen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Conte, Sean M., Vale, Peter R. Peripheral Arterial Disease. *Heart, Lung and Circulation*. 2018 Apr 1;27(4):427–32.
2. Brodmann M. Lower extremity artery disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, Aboyans V, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* [Internet]. Oxford University Press; 2018 [cited 2023 Oct 25]. p. 2722–33. Available from: <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0782>
3. Shanmugasundaram M, Ram VK, Luft UC, Szerlip M, Alpert JS. Peripheral Arterial Disease—What Do We Need to Know? *Clinical Cardiology*. 2011 Aug;34(8):478–82.
4. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3538–700.
5. Fowkes, F. Gerald R., Rudan, Diana, Rudan, Igor, Aboyans, Victor, Denenberg, Julie O., McDermott, Mary M., et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet (London, England)*. 2013 Oct 19;382(9901):1329–40.
6. 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 Aug 1;37(4):327–34.
7. Zemaitis MR, Boll JM, Dreyer MA. Peripheral Arterial Disease. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5sx15e0.han.medunigraz.at/books/NBK430745/>
8. Aboyans, Victor, Ricco, Jean Baptiste, Bartelink, Marie Louise E.L., Björck, Martin, Brodmann, Marianne, Cohnert, Tina, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*. 2018 Mar 1;39(9):763–821.
9. Cimminiello C, Kownator S, Wautrecht JC, Carvounis CP, Kranendonk SE, Kindler B, et al. The PANDORA study: peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2011 Feb 5;6(6):509–19.
10. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2015 Apr 24;116(9):1509–26.
11. Joosten, Michel M., Pai, Jennifer K., Bertoia, Monica L., Rimm, Eric B., Spiegelman, Donna, Mittleman, Murray A., et al. Associations between conventional

- cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1660–7.
12. Althouse, Andrew D., Abbott, J. Dawn, Forker, Alan D., Bertolet, Marnie, Barinas-Mitchell, Emma, Thurston, Rebecca C., et al. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes care*. 2014;37(5):1346–52.
 13. Meijer, W. T., Grobbee, D. E., Hunink, M. G.M., Hofman, A., Hoes, A. W. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Archives of internal medicine*. 2000 Oct 23;160(19):2934–8.
 14. 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 [Internet]*. 2015 Sep 29 [cited 2023 Nov 29];351. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h4865>
 15. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM, et al. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention. *Circulation*. 2015 Nov 10;132(19):1805–15.
 16. Kou M, Ding N, Ballew SH, Salameh MJ, Martin SS, Selvin E, et al. Conventional and Novel Lipid Measures and Risk of Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Mar;41(3):1229–38.
 17. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res*. 2021 Jun 11;128(12):1818–32.
 18. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:171–83.
 19. Lempesis, Ioannis G., Varrias, Dimitrios, Sagris, Marios, Attaran, Robert R., Altin, Elissa S., Bakoyiannis, Christos, et al. Obesity and Peripheral Artery Disease: Current Evidence and Controversies. *Current obesity reports*. 2023 Sep 1;12(3):264–79.
 20. Bowlin, Steven J., Medalie, Jack H., Flocke, Susan A., Zyzanski, Stephen J., Goldbourt, Uri. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *American journal of epidemiology*. 1994 Sep 1;140(5):418–30.
 21. Miller M, Delaney C, Penna D, Liang L, Thomas J, Puckridge P, et al. A 3-year follow-up study of inpatients with lower limb ulcers: evidence of an obesity paradox? *J Multidisc Healthc*. 2012;5:181–6.
 22. Criqui, Michael H., Vargas, Veronica, Denenberg, Julie O., Ho, Elena, Allison, Matthew, Langer, Robert D., et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2703–7.
 23. Li, Junpei, Yu, Shichao, Zhou, Wei, Zhu, Linjuan, Wang, Tao, Bao, Huihui, et al. U-Shaped Association of Body Mass Index with the Risk of Peripheral Arterial Disease

in Chinese Hypertensive Population. *International journal of general medicine*. 2021 Jul 20;14:3627–34.

24. Stonko, David P., Hicks, Caitlin W. Current Management of Intermittent Claudication. *Advances in Surgery*. 2023 Sep 1;57(1):103–13.
25. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *Journal of Vascular Surgery*. 2014 Jan 1;59(1):220-234.e2.
26. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019 Jul;58(1S):S1-S109.e33.
27. Tummala S, Scherbel D. Clinical Assessment of Peripheral Arterial Disease in the Office: What Do the Guidelines Say? *Semin Intervent Radiol*. 2018 Dec;35(05):365–77.
28. McDermott, Mary Mc Grae, Greenland, Philip, Liu, Kiang, Guralnik, Jack M., Criqui, Michael H., Dolan, Nancy C., et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001 Mar 10;286(13):1599–606.
29. Espinola-Klein C. [Epidemiology and diagnosis of PAD]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2023 Sep 27;148(20):1287–92.
30. Berger J, Davies M, Clement D. Overview of lower extremity peripheral artery disease. In: *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [cited 2023 Dec 3]. Available from: https://www-1uptodate-1com-1fzjl90b02116.han.medunigraz.at/contents/overview-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?search=Overview%20of%20lower%20extremity%20peripheral%20artery%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H338204575
31. Chetter IC, Spark JI, Dolan P, Scott DJA, Kester RC. Quality of life analysis in patients with lower limb ischaemia: Suggestions for European standardisation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 1997 Jun 1;13(6):597–604.
32. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985 Mar;71(3):510–5.
33. Gerhard-Herman, Marie D., Gornik, Heather L., Barrett, Coletta, Barshes, Neal R., Corriere, Matthew A., Drachman, Douglas E., et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Mar 21;135(12):e726–79.

34. Armstrong EJ, Armstrong DG. Critical limb ischemia. *Vasc Med.* 2021 Apr;26(2):228–31.
35. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G.R. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Nov 13];45 Suppl S. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok2deb.han.medunigraz.at/17223489/>
36. Bailey M, Griffin K, Scott D. Clinical Assessment of Patients with Peripheral Arterial Disease. *Semin intervent Radiol.* 2014 Nov 14;31(04):292–9.
37. Herold G. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2024: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Dr. med. Gerd Herold, Arzt für Innere Medizin/Arbeitsmedizin; 2024. 1 p.
38. Wassel, Christina L., Loomba, Rohit, Ix, Joachim H., Allison, Matthew A., Denenberg, Julie O., Criqui, Michael H. Family History of Peripheral Artery Disease Is Associated With Prevalence and Severity of Peripheral Artery Disease: The San Diego Population Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011 Sep 20;58(13):1386–92.
39. Valentine, R. James, Guerra, Rudy, Stephan, Phillip, Scoggins, Eva, Clagett, G. Patrick, Cohen, Jonathan. Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *Journal of Vascular Surgery.* 2004 Feb 1;39(2):351–6.
40. Khaleghi, Mahyar, Isseh, Iyad N., Bailey, Kent R., Kullo, Iftikhar J. Family History as a Risk Factor for Peripheral Arterial Disease. *The American Journal of Cardiology.* 2014 Sep 15;114(6):928–32.
41. EACPR Committee for Science Guidelines, Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: Key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Heart Journal.* 2010 Aug 2;31(16):1967–74.
42. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2024 Jun;83(24):2497–604.
43. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle Brachial Pressure Index (ABPI): An update for practitioners. *VHRM.* 2009 Oct 12;833–41.
44. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The Relationship between Ankle-Arm Index and Mortality in Older Men and Women. *J American Geriatrics Society.* 1993 May;41(5):523–30.

45. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The Ankle-Brachial Index and Incident Cardiovascular Events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Oct 26;56(18):1506–12.
46. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197–208.
47. Herraiz-Adillo Á, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Solera-Martínez M. The accuracy of toe brachial index and ankle brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020 Dec;315:81–92.
48. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle–Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. *ATVB*. 2005 Jul;25(7):1463–9.
49. Høyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2013 Jul;58(1):231–8.
50. Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review. *Curr Probl Cardiol*. 2022 Nov 1;47(11).
51. Hur KY, Jun JE, Choi YJ, Lee Y ho, Kim DJ, Park SW, et al. Color Doppler Ultrasonography Is a Useful Tool for Diagnosis of Peripheral Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ankle-Brachial Index 0.91 to 1.40. *Diabetes Metab J*. 2018;42(1):63.
52. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess [Internet]*. 2007 May [cited 2023 Dec 6];11(20). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta11200/>
53. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic Performance of Computed Tomography Angiography in Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jan 28;301(4):415.
54. Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, Koutagiar I, Tousoulis D. Diagnostic modalities in peripheral artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018 Apr;39:68–76.
55. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *BMJ [Internet]*. 2018 Feb 1 [cited 2024 Apr 6]; Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j5842>
56. Sontheimer DL. Peripheral vascular disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2006 Jun 1;73(11):1971–6.

57. Nadeau M, Rosas-Arellano MP, Gurr KR, Bailey SI, Taylor DC, Grewal R, et al. The reliability of differentiating neurogenic claudication from vascular claudication based on symptomatic presentation. *CJS*. 2013 Dec 1;56(6):372–7.
58. Buerger L. Landmark Publication from *The American Journal of the Medical Sciences: Thrombo-Angiitis Obliterans: A Study of the Vascular Lesions Leading to Presenile Spontaneous Gangrene* Read at a meeting of the Association of American Physicians, Washington, D. C., May 12 and 13, 1908. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2009 Apr;337(4):274–84.
59. Arkkila PE. Thromboangiitis obliterans (Buerger’s disease). *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Dec;1(1):14.
60. Levien LJ, Veller MG. Popliteal artery entrapment syndrome: More common than previously recognized. *Journal of Vascular Surgery*. 1999 Oct;30(4):587–98.
61. Mintz AJ, Weinberg I. Nonatherosclerotic PAD: Approach to Exertional Pain in the Lower Extremities. *Curr Cardiol Rep*. 2015 Aug;17(8):66.
62. Angeli AA, Angeli DA, Aggeli CA, Mandrekas DP. Chronic lower leg swelling caused by isolated popliteal venous entrapment. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;54(3):851–3.
63. Sinha S, Houghton J, Holt PJ, Thompson MM, Loftus IM, Hinchliffe RJ. Popliteal entrapment syndrome. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;55(1):252-262.e30.
64. Holden A, Merrilees S, Mitchell N, Hill A. Magnetic resonance imaging of popliteal artery pathologies. *European Journal of Radiology*. 2008;67(1):159–68.
65. Motaganahalli RL, Pennell RC, Mantese VA, Westfall SG. Cystic adventitial disease of the popliteal artery. *J Am Coll Surg*. 2009 Oct;209(4):541.
66. Cassar K, Engeset J. Cystic adventitial disease: a trap for the unwary. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Jan;29(1):93–6.
67. Firnhaber J, Powell C. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *American family physician*. 2019 Mar 15;99(6):362–9.
68. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60(6):1565–71.
69. Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 26;12(12):CD000990.
70. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71–86.

71. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329–39.
72. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;2007(4):CD000123.
73. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007 Apr;45(4):645–54; discussion 653-654.
74. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):338–50.
75. Parvar, Saman L., Fitridge, Robert, Dawson, Joseph, Nicholls, Stephen J. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2018 Nov 1;68(5):1595–606.
76. Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2305–16.
77. Dumville J, Lee A, Smith F, Fowkes F. The health-related quality of life of people with peripheral arterial disease in the community: the Edinburgh Artery Study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2004 Nov;54(508):826–31.
78. Regensteiner JG, Hiatt WR, Coll JR, Criqui MH, Treat-Jacobson D, McDermott MM, et al. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program. *Vasc Med*. 2008 Feb;13(1):15–24.
79. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Nov 17;14(3):156–70.
80. McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, et al. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA*. 2004 Jul 28;292(4):453–61.
81. Murphy TP. Medical outcomes studies in peripheral vascular disease. *J Vasc Interv Radiol*. 1998;9(6):879–89.
82. Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):61–9.

83. Agnelli, Giancarlo, Belch, Jill J.F., Baumgartner, Iris, Giovas, Periklis, Hoffmann, Ulrich. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2020 Jan 1;293:94–100.
84. McDermott, Mary M., Guralnik, Jack M., Tian, Lu, Kibbe, Melina R., Ferrucci, Luigi, Zhao, Lihui, et al. Incidence and Prognostic Significance of Depressive Symptoms in Peripheral Artery Disease. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2016 Mar 18 [cited 2023 Nov 6];5(3). Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok1d74.han.medunigraz.at/26994131/>
85. 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. Pasterkamp G, editor. *PLoS ONE*. 2013 Feb 15;8(2):e56745.
86. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [cited 2024 Dec 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
87. Hazarika S, Annex BH. Biomarkers and Genetics in Peripheral Artery Disease. *Clinical Chemistry*. 2017 Jan 1;63(1):236–44.
88. Hicks CW, Wang D, McDermott K, Matsushita K, Tang O, Echouffo-Tcheugui JB, et al. Associations of Cardiac Biomarkers With Peripheral Artery Disease and Peripheral Neuropathy in US Adults Without Prevalent Cardiovascular Disease. *ATVB*. 2023 Aug;43(8):1583–91.
89. Spark JI, Sarveswaran J, Blest N, Charalabidis P, Asthana S. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. 2010 Sep;52(3):632–6.
90. 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. *The American Journal of Cardiology*. 2008 Sep;102(6):653–7.
91. Khanzadeh M, Babadi S, Ghaedi A, Meidani FZ, Rahmati R, Aminizadeh S, et al. A Systematic Review on the Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Limb Ischemia. *Annals of Vascular Surgery*. 2025 Feb;111:1–12.
92. Kurniawan RB, Siahaan PP, Saputra PB, Arnindita JN, Savitri CG, Faizah NN, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2024 Dec;29(6):687–99.
93. Suades R, Padró T, Vilahur G, Badimon L. Circulating and platelet-derived microparticles in human blood enhance thrombosis on atherosclerotic plaques. *Thromb Haemost*. 2012 Dec;108(6):1208–19.

94. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012 May;17(3):216–22.
95. 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. Kirchmair R, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jul 2;8(7):e67688.
96. Gary T, Pichler M, Belaj K, Eller P, Hafner F, Gerger A, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. *Int J Clin Pract*. 2014 Dec;68(12):1483–7.
97. Høgh AL, Joensen J, Lindholt JS, Jacobsen MR, Ostergaard L. C-reactive protein predicts future arterial and cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;42(4):341–7.
98. Li X, Wang L, Liu M, Zhou H, Xu H. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *Front Endocrinol*. 2024 Jan 4;14:1285509.
99. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 22;7(1):131.
100. Li X, Gu Z, Gao J. Elevated neutrophil percentage-to-albumin ratio predicts increased all-cause and cardiovascular mortality among individuals with diabetes. *Sci Rep*. 2024 Nov 13;14(1):27870.
101. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, et al. Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study. *Am J Med*. 2020 Jun;133(6):713-722.e7.
102. Zawiah M, Khan AH, Farha RA, Usman A, Al-Ashwal FY, Akkaif MA. Assessing the predictive value of neutrophil percentage to albumin ratio for ICU admission in ischemic stroke patients. *Front Neurol*. 2024 Feb 1;15:1322971.
103. Wang X, Zhang Y, Wang Y, Liu J, Xu X, Liu J, et al. The neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 Nov 18;23(1):568.
104. He X, Dai F, Zhang X, Pan J. The neutrophil percentage-to-albumin ratio is related to the occurrence of diabetic retinopathy. *J Clin Lab Anal*. 2022 Apr;36(4):e24334.
105. Jing Y, Tian B, Deng W, Ren Z, Xu X, Zhang D, et al. The Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio as a Biomarker for All-Cause and Diabetes-Cause Mortality Among Diabetes Patients: Evidence From the NHANES 1988–2018. *Clinical Laboratory Analysis*. 2024 Nov;38(21):e25110.
106. Ji W, Li H, Qi Y, Zhou W, Chang Y, Xu D, et al. Association between neutrophil-percentage-to-albumin ratio (NPAR) and metabolic syndrome risk: insights from a large US population-based study. *Sci Rep*. 2024 Nov 4;14(1):26646.

107. Zhao M, Huang X, Zhang Y, Wang Z, Zhang S, Peng J. Predictive value of the neutrophil percentage-to-albumin ratio for coronary atherosclerosis severity in patients with CKD. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 May 28;24(1):277.
108. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2016 Jun 1;19(2):91–5.
109. Wang R, Tao W, Chen H, Ma T, Cheng X. Investigating nonlinear associations between neutrophil percentage to albumin ratio and cardiovascular disease: a nationally representative cross-sectional study. *Sci Rep*. 2024 Oct 9;14(1):23632.
110. Ruparelia N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Mar;14(3):133–44.
111. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. Zhang J, editor. *PLoS ONE*. 2014 Nov 6;9(11):e112361.
112. Cui H, Ding X, Li W, Chen H, Li H. The Neutrophil Percentage to Albumin Ratio as a New Predictor of In-Hospital Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Med Sci Monit*. 2019 Oct 19;25:7845–52.
113. Lin Y, Lin Y, Yue J, Zou Q. The neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in critically ill patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Mar 18;22(1):115.
114. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Feb;43(2):181–93.
115. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Mikhailidis DP, Manolis AS. Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2022 Aug;102:24–39.
116. Luo J, Thomassen JQ, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Neutrophil counts and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023 Dec 14;44(47):4953–64.