

Diplomarbeit

**Eine retrospektive Analyse der intraarteriellen
Thrombolyse bei Patient:innen mit akuter
Extremitätenischämie – Ergebnisse und Komplikationen**

eingereicht von

Lukas Urstöger

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

Ort, Datum 19.08.2025

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.

Ort, am 19.08.2025

Lukas Urstöger 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. OÄ 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.

Besonders dankbar bin ich meinen Eltern, die mir den Weg bis hin zum Studium ermöglicht und mich in der Verfolgung meiner Ziele stets ermutigt und vorbehaltlos unterstützt haben.

Ebenso möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich auf meinem gesamten Studienweg begleitet haben. Sie haben mich jederzeit mit hilfreichen Ratschlägen, tatkräftiger Unterstützung, Verständnis und Zuspruch gestärkt und mir so geholfen, auch herausfordernde Phasen erfolgreich zu bewältigen.

Rückblickend auf diese Zeit, die mir viel Kraft und Energie abverlangt hat, erkenne ich, wie sehr mich diese Herausforderung persönlich weiterentwickelt hat. Neben den fachlichen Erfahrungen habe ich auch Geduld, Durchhaltevermögen und Zuversicht gewonnen. Für all jene, die mich auf diesem Weg begleitet, unterstützt und ermutigt haben, empfinde ich tiefe Dankbarkeit. Ohne ihre Hilfe wäre dieser Abschnitt meines Lebens nicht in dieser Form möglich gewesen.

Zusammenfassung

Einleitung: Die akute Extremitätenischämie (ALI) stellt ein medizinisches Notfallbild dar, das durch einen plötzlichen arteriellen Gefäßverschluss mit drohendem Gewebeverlust charakterisiert ist. Die kathetergestützte intraarterielle Thrombolysetherapie (IAT) mittels Alteplase (rtPA) stellt eine etablierte Behandlungsmethode dar. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, Patient:innen mit ALI zu untersuchen, die sich einer IAT unterzogen haben, und dabei Therapieerfolge, Komplikationen und Einflussfaktoren zu analysieren.

Methodik: Es wurden 341 Patient:innen, die zwischen 2010 und 2020 an der Medizinischen Universität Graz mit ALI behandelt wurden, retrospektiv über das Medizinische Dokumentations- und Kommunikationsnetz der Steiermark (MEDOCS) analysiert. Erhoben wurden demografische Daten, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Interventionen sowie klinische Endpunkte wie Offenheit der Gefäße, Blutungen, Amputationen und Mortalität. Statistische Auswertungen erfolgten mittels Chi-Quadrat-Tests, Varianzanalysen und logistischer Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Nach der ersten IAT war die Offenheitsrate bei 242 Fällen (71,0 %) gegeben. Schwere Blutungen traten in 6 Fällen (1,8 %) auf, distale Embolien in 26 Fällen (7,6 %). Amputationen waren in 15 Fällen (4,4 %) notwendig, während ein chirurgischer Bail-out in 44 Fällen (12,9 %) erfolgte. Die Gesamtmortalität lag bei 18 Fällen (5,3 %). Signifikante Einflussfaktoren auf die untersuchten Endpunkte (Offenheit nach IAT, Blutungen, Embolien, chirurgischer Bail-out, Amputation, Mortalität) waren unter anderem das Lower Extremity Arterial Disease-Stadium (LEAD-Stadium), das Alter, der Body-Mass-Index (BMI), Rauchen sowie Malignome.

Schlussfolgerung: Die IAT ist eine effektive Therapieoption bei ALI mit vertretbarem Risikoprofil. Die geringe Rate schwerer Blutungen deutet auf eine sichere Anwendung unter sorgfältiger Patient:innenauswahl hin. Weitere Studien zur Optimierung der Indikationsstellung und Protokolle sind notwendig.

Abstract

Introduction: Acute limb ischemia (ALI) is a vascular emergency caused by sudden arterial occlusion. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis (IAT) with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is an established treatment option. This retrospective study aims to evaluate outcomes, complications, and predictors in ALI patients undergoing IAT.

Methods: Patient data of 341 individuals treated for ALI between 2010 and 2020 at the Medical University of Graz were retrospectively analyzed via the MEDOCS system. Demographic information, cardiovascular risk factors, comorbidities, intervention specifics, and clinical outcomes such as vessel patency, bleeding complications, amputations, and mortality were assessed. Statistical analysis included chi-square tests, ANOVA, and logistic regression.

Results: Vessel patency after IAT was achieved in 242 patients (71.0 %). Major bleeding occurred in 6 patients (1.8 %), distal embolization in 26 patients (7.6 %), and amputations were required in 15 patients (4.4 %). Surgical bail-out was necessary in 44 patients (12.9 %), and 18 patients (5.3 %) died. Significant predictors for clinical outcomes (vessel patency, complications, amputation, and mortality) included lower extremity arterial disease-stage (LEAD-stage), age, body mass index (BMI), smoking status, and the presence of malignancy.

Conclusion: IAT is a safe and effective treatment for ALI with an acceptable complication profile. Low bleeding rates support the safety of IAT under careful patient selection. Further studies should refine treatment protocols and identify optimal patient subgroups.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankung.....	4
1.1.1 Definition.....	4
1.1.2 Einteilung.....	4
1.1.2.1 Asymptomatisch	5
1.1.2.2 Claudicatio intermittens.....	5
1.1.2.3 Ruheschmerz	5
1.1.2.4 Gewebsuntergang.....	5
1.2 Akute Extremitätenischämie	6
1.2.1 Definition.....	6
1.2.2 Epidemiologie.....	6
1.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	7
1.2.4 Pathophysiologie.....	7
1.2.4.1 Molekulare Mechanismen der Ischämie und Reperfusion.....	8
1.2.4.1.1 Sauerstoff und freie Radikale	8
1.2.4.1.2 Vasorelaxierende Wirkung von Stickstoffmonoxid geht verloren	9
1.2.4.1.3 Einstrom von Entzündungszellen	9
1.2.4.1.4 Mitochondrien.....	10
1.2.4.1.5 Endoplasmatisches Retikulum.....	11
1.2.4.2 Systemische Reaktion.....	12
1.2.5 Klinik.....	13
1.2.6 Diagnostik.....	16
1.2.6.1 Klinische Diagnostik	16
1.2.6.2 Bildgebende Diagnostik.....	18
1.2.6.2.1 Duplex-Ultraschall.....	18
1.2.6.2.2 Computertomografie Angiographie (CTA).....	19

1.2.6.2.3	Magnetresonanzangiografie (MRA)	20
1.2.6.2.4	Digitale Subtraktionsangiographie (DSA).....	20
1.2.7	Management.....	20
1.2.7.1	Erstmaßnahmen.....	21
1.2.7.2	Chirurgische Intervention.....	21
1.2.7.3	Endovaskuläre Intervention	22
1.2.7.3.1	Fibrinolytika.....	22
1.2.7.3.2	Katheter gezielte Thrombolyse.....	23
1.2.7.4	Nachsorge.....	25
2	Material und Methoden.....	27
3	Ergebnisse/ Resultate mit graphischen Darstellungen	28
4	Diskussion.....	33
5	Literaturverzeichnis	39

Abkürzungen und deren Erklärung

ABI.....	<i>Knöchel-Arm-Index</i>
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AFS	<i>Arteria femoralis superficialis</i>
AHA.....	<i>American Heart Association</i>
AIC.....	<i>Arteria iliaca communis</i>
AIE.....	<i>Arteria iliaca externa</i>
AIF	<i>Apoptose-induzierenden Faktor</i>
ALI.....	<i>Akute Extremitätenischämie</i>
AP	<i>Arteria poplitea</i>
APAF-1	<i>Apoptose-auslösender Faktor-1</i>
aPTT.....	<i>aktivierte partielle Thromboplastinzeit</i>
ARDS.....	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ATA	<i>Arteria tibialis anterior</i>
ATF6	<i>Activating Transcription Factor 6</i>
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
CFA.....	<i>Arteria femoralis communis</i>
CI	<i>Claudicatio intermittens</i>
CTA.....	<i>Computertomographie-Angiographie</i>
dATP	<i>Desoxyadenosintriphosphat</i>
DCB	<i>Drug-coated-Ballon-Angioplastie</i>
DSA.....	<i>Digitale Subtraktionsangiographie</i>
DUS.....	<i>Duplex-Ultraschall</i>
ER	<i>Endoplasmatische Retikulum</i>
GRP78.....	<i>Glukose-regulierte Protein 78</i>
H ₂ O ₂	<i>Wasserstoffperoxid</i>
HIT.....	<i>Heparin-induzierten Thrombozytopenie</i>
HOCl.....	<i>Hypochlorige Säure</i>
I/R	<i>Ischämie-Reperfusion</i>
IAT.....	<i>Intraarterielle Thrombolysetherapie</i>
IRE1	<i>Inositol-requiring Enzyme 1</i>
LEAD-Stadium	<i>Lower Extremity Arterial Disease-Stadium</i>

MEDOCS*Medizinisches Dokumentations- und Kommunikationsnetz der Steiermark*
 MPO *Myeloperoxidase*
 mPTPs *mitochondriale Permeabilitäts-Übergangsporen*
 MRA..... *Magnetresonanz-Angiographie*
 NMH *niedermolekulares Heparin*
 NO.....*Stickstoffmonoxid*
 NOX-2.....*NADPH-Oxidase*
 pAVK..... *Periphere arterielle Verschlusskrankheit*
 PERK.....*Protein Kinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase*
 PTA *perkutane transluminale Angioplastie*
 PTT *partielle Thromboplastinzeit*
 ROS.....*reaktiver Sauerstoffspezies*
 rPA *Reteplase*
 rtPA *Alteplase*
 TNK *Tenecteplase*
 TTF *Truncus tibiofibularis*
 TVT.....*tiefe Venenthrombose*
 UFH.....*unfraktioniertes Heparin*

Tabellenverzeichnis

Table 1 Einteilung der pAVK adaptiert nach Fontaine	4
Table 2 Klinische Klassifikation der akuten Extremitätenischämie adaptiert nach Rutherford	17
Table 3 Eigenschaften der Studienpopulation	30
Table 4 Chi-Quadrat- und Varianzanalysen.....	31
Table 5 Logistische Regressionsanalyse	32

1 Einleitung

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankung

1.1.1 Definition

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine Einschränkung der Durchblutung, welche die Gefäße der unteren und oberen Extremitäten, der Nierenarterien und der mesenterialen Gefäße betreffen kann (1). Der Begriff LEAD bezieht sich spezifisch auf die pAVK, die die Arterien der unteren Extremitäten betrifft. (2).

1.1.2 Einteilung

Die grundlegende klinische Präsentation der pAVK ist entscheidend für die Kategorisierung der Erkrankung und die Festlegung von Behandlungsstrategien. Die Praxisleitlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) unterteilen die pAVK in vier Kategorien: Asymptomatisch, Claudicatio intermittens (CI), kritische Extremitätenischämie und akute Extremitätenischämie (3,4). Das erste Klassifikationssystem wurde 1952 von der Europäischen Gesellschaft für Herz-Kreislauf-Chirurgie entwickelt und 1954 von Fontaine et al. veröffentlicht. Dieses System unterteilt die klinische Präsentation der Patient:innen in vier Stadien. Es basiert ausschließlich auf klinischen Symptomen, ohne weitere diagnostische Tests (5).

Table 1 Einteilung der pAVK adaptiert nach Fontaine (6)

Grad	Symptome
Stadium I	Asymptomatisch
Stadium II	Claudicatio intermittens
Stadium IIA	Gehstrecke >200m
Stadium IIB	Gehstrecke < 200m
Stadium III	Ruheschmerz
Stadium IV	Gewebsuntergang (Nekrose oder Gangrän)

1.1.2.1 Asymptomatisch

Patient:innen im Stadium I sind asymptomatisch. Objektiv können vaskuläre Strömungsgeräusche, ein fehlender oder abgeschwächte Puls sowie ein normaler Pulsstatus festgestellt werden. Zudem kann der Knöchel-Arm-Index (ABI) unter 0,90 liegen (7).

1.1.2.2 Claudicatio intermittens

Patient:innen im Stadium II zeigen eine manifeste IC. Dieses Stadium wird weiter unterteilt in Stadium IIa, wenn die Gehstrecke mehr als 200 Meter beträgt, und Stadium IIb, wenn die Gehstrecke weniger als 200 Meter beträgt (7). Obwohl das Fontaine-Stadium II anhand der schmerzlimitierten Gehstrecke in IIa (> 200 m) und IIb (< 200 m) unterteilt wird, ist im klinischen Alltag entscheidend, ob die Claudicatio funktionell bzw. lifestyle-limitierend ist. Laut ACC/AHA-Leitlinie 2024 spricht man von „functionally limiting claudication“, wenn die Beschwerden den Alltag der Patient:innen beeinträchtigen, unabhängig von der exakten Gehstrecke. Erst wenn es zu einer Einschränkung im Alltag kommt, die mit konservativen Maßnahmen nicht mehr behandelbar ist, wird eine Intervention in Betracht gezogen (8).

1.1.2.3 Ruheschmerz

Stadium III ist durch das Auftreten von Ruheschmerzen gekennzeichnet, die typischerweise in der Nacht auftreten (7).

1.1.2.4 Gewebsuntergang

Im Stadium IV treten Ulzerationen auf, die von trophischen Läsionen bis hin zur Gangrän reichen können (7).

1.2 Akute Extremitätenischämie

1.2.1 Definition

Bei der ALI kommt es zu einer plötzlichen Verminderung der Durchblutung der betroffenen Extremität. Bedingt wird das durch einen akuten Verschluss. Der Verschluss wird durch eine Atherothrombose oder Embolie verursacht (9). Dies führt zu einer Minderversorgung des Gewebes mit Blut und Nährstoffen, wodurch die Gefahr besteht, die betroffene Extremität zu verlieren (10). Ohne weitere Behandlung ist die Prognose für den Erhalt der Extremität wie auch für das Überleben der Patient:innen schlecht (9). Man spricht von einer ALI bei einer Symptomdauer von unter zwei Wochen.

Die ALI kann in drei Schweregrade unterteilt werden. Klasse I beschreibt eine lebensfähige, nicht bedrohte Extremität ohne neurologisches Defizit und mit hörbarem Doppler-Signal. Bei Klasse II ist die Extremität bereits bedroht: Sie lässt sich durch neurologische Defizite und schwache oder fehlende Doppler-Signale in der betroffenen Gliedmaße erkennen. Wobei diese Klasse weiter untergliedert wird: Klasse IIA weist leichte sensorische Defizite auf, während Klasse IIB sowohl motorische als auch sensorische Defizite zeigt.

Klasse III wird durch irreversible ischämische Nerven- und Sinnesschäden erkenntlich (11).

1.2.2 Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die jährliche Inzidenz pro 100.000 Einwohner je nach geografischem Gebiet, Studienmethodik und Patientenkollektiv unterschiedlich ausfällt. In den USA wurde in einer groß angelegten Analyse über mehrere Jahre hinweg eine Inzidenz von etwa 5,9 pro 100.000 Personenjahre ermittelt, mit einem Rückgang von Spitzenwerten um 7,2 im Jahr 2006 auf rund 4,2 im Jahr 2020 (13). Für Europa liegen populationsbasierte Daten vor, die teils auf höhere Werte verweisen: In Oxfordshire, Großbritannien, wurde über einen Zeitraum von zehn Jahren eine stabile Inzidenz von etwa 10 pro 100.000 Einwohner pro Jahr festgestellt (14). Ähnlich zeigt eine aktuelle schwedische Studie aus Malmö eine Inzidenz von 12,2 pro 100.000 Personenjahre, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Insgesamt verdeutlichen die länderspezifischen Daten, dass die ALI-Inzidenz international in einer Spanne von etwa 4 bis über 12 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr liegt (12).

1.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Es gibt unterschiedliche Gründe, die zu einem plötzlichen Verschluss der Arterie und damit zu einer ALI führen können. Arterielle Embolien (30 %), arterielle Thrombosen, die durch das Fortschreiten eines Plaques oder Komplikationen eines Plaques entstehen (40 %), Thrombosen eines Poplitealaneurysma (5 %), Traumata (5 %) oder Thrombosen in einem Gefäßersatz (20 %) sind Ursachen für eine ALI (15).

Potenzielle embolische Ursachen, die zu einer akuten Abnahme der Durchblutung einer Extremität führen können, sind: kardiale Embolien, aortale Embolien (gegebenenfalls aus einem thrombosierten Aneurysma), thrombosierte Gefäßprothesen, Ergotismus, hyperkoagulative Zustände, paradoxe venös-arterielle Embolien sowie iatrogene Komplikationen im Zusammenhang mit endovaskulären Eingriffen (16).

Verschlüsse nativer Arterien treten typischerweise im Zusammenhang mit schweren, komplizierten atherosklerotischen Plaques auf. Bei Patient:innen mit hyperkoagulativen Zuständen kann sich eine in-situ-Atherothrombose auch in zuvor gesunden Arterien entwickeln (17).

1.2.4 Pathophysiologie

Unabhängig davon, wie es nun zu einer Ischämie der Extremität gekommen ist, ist der Prozess, der zur Symptomatik führt, immer derselbe. Es kommt zur akuten Unterversorgung des betroffenen Gewebes mit Sauerstoff. Dadurch wird die Anreicherung von Metaboliten, die Bildung von freien Sauerstoffradikalen und eine Entzündungsreaktion sowie eine Schwellung des Gewebes verursacht. Aufgrund der Hypoxie kommt es zunächst zum Verlust des Spürens von leichten Berührungen, da Neurone sehr sensibel auf den Sauerstoffmangel reagieren und damit die Nervenbahnen als erstes absterben. Danach kommt es zur Einschränkung im ändern und Temperaturempfinden. Daraufhin folgen Hypästhesie und motorische Paralysen, welche einen massiven Gewebsuntergang anzeigen (18).

1.2.4.1 Molekulare Mechanismen der Ischämie und Reperfusion

Die verminderte Durchblutung verursacht Störungen der Membranintegrität und des Membranpotenzials, was wiederum zu veränderten intrazellulären Elektrolytspiegeln führt, insbesondere zu einem starken Anstieg der Kalziumkonzentration. Dies begünstigt die Entstehung einer intrazellulären Azidose und eines Zellödems. Der venöse pH-Wert sinkt dabei kontinuierlich ab und gleicht sich nach etwa zwei Stunden dem intrazellulären pH-Wert an (19). Die gestörte zelluläre Homöostase in hypoxischen Zellen führt zu einer Gewebsschwellung, die je nach Ausmaß und Dauer der Minderperfusion erheblich sein kann. Die Durchblutung wird zusätzlich beeinträchtigt, weil der zunehmende Gewebedruck die Arterien komprimiert und Flüssigkeit ins umliegende Gewebe austritt, vor allem in kompartimentierten Bereichen (20). Dies führt zu weiteren Zellschäden und Apoptose, wodurch die Produktion von Xanthinoxidase, das in Endothelzellen vorkommt, angeregt wird. Unter ischämischen Bedingungen wird Xanthinhydrogenase in Xanthinoxidase umgewandelt und sammelt sich im Gewebe an (21,22). Während der Ischämie-Reperfusion (I/R) spielt die durch Xanthinoxidase verursachte Bildung von freien Sauerstoffradikalen und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) eine zentrale Rolle (23,24). Das entstehende H_2O_2 wird durch Myeloperoxidase (MPO) in Verbindung mit Chloridionen zu hypochloriger Säure (HOCl) katalysiert. Diese verstärkt die Membranpermeabilität und führt zur weiteren Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) (25).

1.2.4.1.1 Sauerstoff und freie Radikale

Während der Ischämie reichern sich toxische Stoffwechselprodukte wie Laktat und H^+ lokal an, da ihre Entsorgung ausbleibt. Dies kann je nach Dauer zu Endothelschäden, Mikrozirkulationsstörungen und im schlimmsten Fall zu Nekrosen führen (26). Ein weiteres Enzym, das zur Bildung freier Sauerstoffradikale beiträgt, ist die NADPH-Oxidase (NOX-2). Während der Reperfusion überträgt sie Elektronen auf den neu einströmenden Sauerstoff und verstärkt so die Produktion von ROS (27). Besonders in der frühen Reperfusion wird dieser Prozess durch Entzündungszellen, vor allem Leukozyten, intensiviert. Die Überproduktion von Radikalen stört das Gleichgewicht mit Puffer-Enzymen und schädigt Zellen direkt (28). Zudem beeinflussen freie Radikale die Vasomotorik, indem sie die

Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) verringern. Diese sind ein natürlicher Regulator des Gefäßtonus. Dadurch kommt es zu Gefäßverengungen (29).

1.2.4.1.2 Vasorelaxierende Wirkung von Stickstoffmonoxid geht verloren

Freie Radikale stören nicht nur intrazelluläre Prozesse, sondern beeinträchtigen auch das Gleichgewicht zwischen ROS und NO. Durch ROS wird freies NO reduziert, was die Regulation des Gefäßtonus stört, da NO als wichtiger Vasodilatator fungiert. Normalerweise übersteigt die NO-Produktion die Bildung von Radikalen und schützt so die Zellen und den Gefäßtonus. In ischämisch geschädigten Arteriolen reagiert die endotheliale Relaxation jedoch nicht mehr auf NO, was zu einer Gefäßverengung und einer erheblichen Reduktion der Sauerstoffversorgung führt (29).

1.2.4.1.3 Einstrom von Entzündungszellen

Während der I/R kommt es zur Anwerbung entzündlicher Zellen, die durch die Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α und Thromboxan B2 die Entzündung verstärken. Gleichzeitig treten weitere Entzündungsreaktionen wie die Adhäsion und Migration von Leukozyten aus dem Endothel ins Gewebe auf. Diese systemische Entzündung wird durch drei Komplementwege verstärkt: den klassischen Weg (Aktivierung des C1-Komplexes), den alternativen Weg (spontane C3-Hydrolyse) und den Lektinweg (pathogenbindendes Mannose-bindendes Lektin). Der klassische Weg führt über die Spaltung von C3 zu C3a und C3b, was letztlich zur Bildung des C5b-9-Komplexes führt, der die Zellmembranen perforiert. Zugleich setzen rekrutierte Makrophagen Prostaglandin E2 und Neutrophile Interleukine sowie Leukotriene frei. Aktivierte Komplementproteine binden an das Endothel, locken weitere Leukozyten an, und ROS fördern durch Lipidperoxidation und Neutrophilenaktivierung zusätzlich die Entzündung (30,31). Aktivierte Neutrophile setzen drei Arten von Granula frei, die unterschiedliche Funktionen haben: Primäre Granula (azurophile Granula) enthalten MPO, Elastase und Proteasen; sekundäre Granula (spezifische Granula) enthalten Kollagenase und Apolactoferrin; tertiäre Granula enthalten Gelatinase. Einige Bestandteile dieser Granula fördern direkt die Aktivierung der Komplementkaskade und verstärken so die entzündliche Reaktion (32–34). Neutrophile enthalten zudem sekretorische Vesikel, die Proteine freisetzen, die umliegende

Zellen während der Entzündungsreaktion schädigen können (35). ROS spielen insbesondere in der frühen Reperfusionphase eine zentrale Rolle, da ihre Konzentration durch die Anwerbung und Aktivierung von Leukozyten weiter erhöht wird (28).

1.2.4.1.4 Mitochondrien

Die aeroben Prozesse, die für die Adenosintriphosphat-Bildung (ATP) verantwortlich sind, wie die Elektronentransportkette und die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien, sind bei einer Ischämie zuerst betroffen: Dies beeinträchtigt die zelluläre Atmung. Besonders energieintensive Zellen wie Neuronen werden dadurch anfällig und erleiden irreversible Schäden, die sich durch starke Schmerzen und Sensibilitätsverlust äußern. Zusätzlich führt die Schädigung der Zellmembran zu einem Elektrolytungleichgewicht mit veränderten Kalium- und Kalziumkonzentrationen, einem Flüssigkeitseinstrom und einem Abfall des intrazellulären pH-Werts. Defekte mitochondriale Permeabilitäts-Übergangsporen (mPTPs) können Zellschäden weiter verstärken, indem sie Moleküle in die innere Mitochondrienmembran eindringen lassen, was durch Kalziumüberladung, ATP-Mangel, erhöhten Phosphatspiegel oder oxidativen Stress ausgelöst wird (36). In stark geschädigten Zellen führen geöffnete mPTPs dazu, dass Protonen durch die innere Membran passieren und der H⁺-Gradient verloren geht. Dies verringert die ATP-Produktion durch oxidative Phosphorylierung, beeinträchtigt energieabhängige Ionenkanäle und gefährdet die metabolische Homöostase. Dadurch wird der Zelltod durch die Aktivierung von Phospholipasen, Nukleasen und Proteasen gefördert (37–39). Während der Apoptose tragen geöffnete mPTPs durch erhöhten kolloidosmotischen Druck zur Ruptur der Mitochondrien bei. Flüssigkeit strömt in die Mitochondrien, was zu einer Schwellung führt, die nur begrenzt durch die Faltung der inneren Membran kompensiert werden kann. Übermäßiger Druck auf die äußere Membran führt zur Freisetzung von mitochondrialen Komponenten wie Cytochrom C und dem Apoptose-induzierenden Faktor (AIF). AIF, kombiniert mit Cyclophilin A, gelangt in den Zellkern und verursacht DNA-Fragmentierung, während Endonuklease G eine kaspaseunabhängige Apoptose einleitet. Gleichzeitig bildet Cytochrom C mit weiteren Proteinen wie Apoptose-auslösender Faktor-1 (APAF-1), Procaspase-9 und Desoxyadenosintriphosphat (dATP) einen Apoptosom-Komplex, der Caspase-3 aktiviert und Apoptose auslöst (37,39–41).

1.2.4.1.5 Endoplasmatisches Retikulum

Das endoplasmatische Retikulum (ER), das in seinem Lumen posttranslationale Modifikationen von Aminosäureketten während der Proteinbiosynthese durchführt, ist ebenfalls anfällig für Schäden. Ischämische Zustände wie Störungen der Ca^{2+} -Konzentration, oxidative Radikale und ATP-Mangel können diesen Prozess unterbrechen und fehlerhafte Proteine erzeugen. Dies führt zur Anhäufung nicht-funktionaler und stressbedingter Proteine, die zwar schützend wirken können, aber gleichzeitig die Zelle weiter schädigen können (42–44). Um Schäden zu minimieren, reagiert die Zelle auf diese Situation, indem sie die Proteinbiosynthese entweder pausiert, bis eine Erholung eintritt, oder im Rahmen der Apoptose vollständig einstellt. Diese sogenannte Unfolded Protein Response (UPR) wirkt auf verschiedene Weise: Das Glukose-regulierte Protein 78 (GRP78) löst sich von ER-transmembranen Effektorproteinen wie Protein Kinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase (PERK), Inositol-requiring Enzyme 1 (IRE1) und Activating Transcription Factor 6 (ATF6) und bindet fehlgefaltete Proteine im ER-Lumen, um deren Faltung zu stabilisieren. Bei stark fehlgefalteten Proteinen leitet GRP78 die Ubiquitinierung ein und markiert sie für den Abbau im Proteasom (42). Dieser Prozess kann während der Ischämie zur Anhäufung fehlgefalteter Proteine im ER führen und die Proteinbiosynthese durch eine Reduktion der transfer-RNA-Spiegel unterdrücken. Gleichzeitig werden Transkriptionsfaktoren aktiviert, die die Signalweiterleitung zu Genen modulieren, die an der Proteinbiosynthese beteiligt sind (45). Die Wiederherstellung der vollen Funktionalität des ER hängt von der Verfügbarkeit von GRP78 ab. Dissoziiertes GRP78 bewirkt die Translokation von ATF6 zur Golgi-Membran, wo es weiterverarbeitet wird und anschließend in den Zellkern gelangt, um die Transkription von mehr GRP78 sowie apoptotischen Proteinen zu verstärken (46). Das zweite transmembrane Protein, IRE1, wird durch die Dissoziation von GRP78 aktiviert und produziert durch mehrere Messenger-RNA-Spleiß- und Ligationsschritte das aktive Produkt X-box binding protein 1 (XBP-1). Dieses hat im Zellkern sowohl antiapoptotische Effekte, die mit ATF6 überlappen, kann jedoch auch die proapoptotische Caspase-12 aktivieren (47,48).

1.2.4.2 Systemische Reaktion

Während des I/R-Prozesses werden Metabolite der betroffenen Extremität in den Kreislauf freigesetzt, wodurch auch nicht primär betroffene Organe wie Nieren und Lungen in die Entzündungsreaktion miteinbezogen werden (49,50). Eine unkontrollierte postischämische Reaktion kann zu Multiorganversagen und Tod führen, da kontinuierliche energieverbrauchende Prozesse die Zellen erschöpfen. Bei akutem Blutflussstopp wechseln die betroffenen Organe vom aeroben in den anaeroben Stoffwechsel, wobei Muskelzellen in der ischämischen Zone am frühesten auf den anaeroben Energiestoffwechsel umstellen. Von Muskelzellen freigesetzte Moleküle wie Kreatinkinase, Myoglobin, Laktatdehydrogenase und Kalium lösen systemische Entzündungsreaktionen aus und aktivieren die Komplementkaskade. Dies fördert die Leukozytenanreicherung und Radikalbildung(30). In der Folge kommt es zu Schädigungen ischämiefernere Organe. In der Lunge kann sich ein toxisches Lungenödem mit erhöhter Gefäßpermeabilität entwickeln, währendes in der Niere durch die Ausscheidung großer Mengen Myoglobin zur Tubulusschädigung und zur sogenannten Crush-Niere kommen kann (49,51).

Nicht nur mesenchymale Organe, sondern auch Gefäße reagieren auf systemische Entzündungen mit einer gestörten Regulation von Vasodilatation und Vasokonstriktion, was zu Vasospasmen führt. Diese starke Vasokonstriktion reduziert die Kapillarperfusion um bis zu 70 % und begrenzt den Kapillarleckfluss, wodurch Gewebeödeme verhindert werden (52). Akute Hypoxie stört die Regulation und führt zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung der Organe. Besonders betroffen ist die Niere, in der durch Muskelabbau – insbesondere bei der Rhabdomyolyse – Myoglobin und Kreatinkinase freigesetzt werden. Überschüssiges Myoglobin verstopft die Arteriolen der Glomeruli. Dies führt zu einem akutem Nierenversagen mit fehlender Urinproduktion, verstärkt durch Hypovolämie und Azidurie (49,53). Die Lunge reagiert auf systemische Entzündungen mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität, was in der Folge zu einem Lungenödem führen kann. Dieses äußert sich in einem eingeschränkten Gasaustausch und einer reduzierten Lungencompliance. Die Rekrutierung von Neutrophilen aktiviert die Komplementkaskade, wodurch Zytokine wie TNF- α , Leukozyten-Adhäsionsmoleküle und P-Selektin freigesetzt werden. Dabei werden Basalmembranen und andere Proteine zerstört, was zu einem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und alveolären Ödemen führt und die Lungenfunktion erheblich beeinträchtigt (50,54–57).

1.2.5 Klinik

Die klassischen „6 P’s“ stellen die klinischen Leitsymptome einer akuten Ischämie dar: Pain (Schmerz), Pulselessness (fehlender Puls), Pallor (Blässe), Poikilothermia (Kältegefühl), Paresthesia (Gefühlsstörung) und Paralysis (Lähmung). Sie dienen der raschen Einschätzung des Schweregrades und der Dringlichkeit einer Intervention. Aktuelle Leitlinien betonen, dass das Vorliegen dieser Zeichen (insbesondere Sensibilitätsverlust und Lähmung) auf eine imminente Gefährdung der Extremität hinweist und sofortige therapeutische Schritte erfordert (58).

- Pain (Schmerz): Üblicherweise setzt der Schmerz bei einer ALI plötzlich ein und ist sehr stark, vor allem wenn es sich um ein embolisches Geschehen handelt. Bei einer Verschlechterung einer pAVK können Patient:innen vom Fortschreiten einer intermittierenden Claudicatio bis hin zu einem akuten Ruheschmerz berichten. In den meisten Fällen sind die Symptome einseitig, da sie nur auf die betroffene Extremität beschränkt sind, es sei denn es tritt der seltene Fall ein, dass beide Gliedmaßen von einer ALI betroffen sind. Bei vollständiger Ischämie und gleichzeitig vorhandener diabetischer Neuropathie kann der Schmerz vollständig fehlen. Essenziell ist es, die Intensität, Lokalisation und das Fortschreiten des Schmerzes festzustellen, um Rückschlüsse hinsichtlich Schweregrad und Dauer der Ischämie zu ziehen (59).
- Pulselessness (Pulslosigkeit): Ihr Auftreten weist auf einen kritischen Perfusionsverlust im betroffenen Extremitätenabschnitt hin. In der Rutherford-Klassifikation der ALI wird das Vorhandensein oder Fehlen von Dopplersignalen gezielt zur Abschätzung verwendet: Bei einer viablen Extremität sind arterielle Dopplersignale noch nachweisbar, während bei einer unmittelbar bedrohten Extremität keine arteriellen Pulse mehr detektiert werden können (allenfalls venöse Signale) (60). Fehlen tastbare Pulse, sollte daher umgehend mit Doppler-Ultraschall nach Restflüssen gesucht werden. Ein ABI $< 0,7$ bei ALI gilt als kritischer Wert und prognostischer Marker für eine bedrohliche Ischämie (58). Pulslosigkeit resultiert aus einem akuten Arterienverschluss, der den arteriellen Zufluss distal der Okklusion unterbricht. Embolische Verschlüsse führen typischerweise zu einem abrupten Pulsverlust in einer zuvor intakten Arterie. Die Symptomatik beginnt schlagartig (Patient:innen können den Zeitpunkt oft genau angeben) und ist meist hochgradig ausgeprägt, da keine Kollateralen zum Kompensieren vorhanden sind (15,58).

- Pallor (Blässe): Am Beginn eines vollständigen Verschlusses erscheint die betroffene Gliedmaße aufgrund massiver arterieller Spasmen im distalen Gefäßbett blass. Nach ein bis zwei Stunden lässt der Spasmus nach und daraufhin erscheint die Haut violett mit feinen retikulären Mustern, die bei Anwendung von Druck blass werden (Livedo reticularis). Solch eine Gliedmaße ist zu diesem Zeitpunkt noch lebensfähig. Im Laufe der Zeit koaguliert das stagnierte Blut, wodurch die Haut dunkel und gefleckt mit groben Mustern erscheint. Bei Druckausübung wird die Haut auch nicht mehr blass. Schreitet die ALI nun weiter voran, so gibt es Bereiche mit fixer Verfärbung, die auf Gefäßzerstörung und Blutaustritt hinweisen. Dies kann zu Blasenbildung und Flüssigkeitsaustritt führen. Zu diesem Zeitpunkt ist die betroffene Extremität nicht mehr zu retten.
- Poikilothermia (Abkühlung der Extremität): Aufgrund des massiven Vasospasmus und der reduzierten bis fehlenden Durchblutung fühlt sich die betroffene Gliedmaße kühl an. Die Ausdehnung nach proximal liegt eine Ebene unterhalb des Verschlusses.
- Paresthesia (Parästhesie): Kommt es zum Einsetzen von Parästhesien, ist das ein Anzeichen dafür, dass die Extremität akut bedroht ist. Dabei können sich die Symptome von Verlust des Feingefühls und der Tiefenwahrnehmung (in den ersten Stunden) bis hin zur vollständigen Anästhesie der betroffenen Extremität (bei lebensbedrohlicher Ischämie) erstrecken.
- Paralysis (motorischer Funktionsverlust): Dieses Symptom tritt üblicherweise 6 bis 8 Stunden nach Beginn der ALI auf. Wenn die Paralyse schwer ist, ist das ein Zeichen, das nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Rettung der Gliedmaße besteht. Je weiter proximal der Verschluss in der Extremität liegt, desto ausgeprägter ist der Ausfall der Bewegung (61,62).

Da eine ALI aufgrund verschiedener Ursachen entstehen kann, treten die oben genannten 6 P's nach Pratt in unterschiedlich starker Ausprägung auf. Dadurch lassen sich die Ursachen für die ALI genauer einschränken (11).

- Embolie: Eine akute embolische Ischämie manifestiert sich abrupt und mit markanten Anzeichen, da sie typischerweise in einem gesunden Blutgefäß ohne ausgebildete Kollateralen entsteht. Die Patient:innen stellen sich in der Regel mit einer akut weißen Extremität und einem neurosensorischen Defizit vor. Mit fortschreitender Zeit verschlimmert sich der Verschluss auch aufgrund eines

sekundären Thrombus, der sich sowohl proximal als auch distal des Embolus bildet (63).

- **Artherothrombose:** Ein Blutgerinnsel innerhalb einer Arterie verursacht bei einer Atherothrombose (siehe oben) die ALI. Dies kann durch eine atherosklerotische Obstruktion oder Hyperkoagulabilität verursacht werden. Wenn der Ausgangspunkt nun atherosklerotischen Ursprungs ist, dann kommt es, sobald die Stenose kritisch wird, zur Bildung von Plättchenthromben und dadurch zum akuten arteriellen Verschluss. Im Gegensatz zur Embolie entsteht die Atherothrombose infolge einer fortschreitenden Grunderkrankung, wodurch sich im Laufe der Zeit Kollateralen gebildet haben. Thrombosen können bei hyperkoagulablen Zuständen auch in nicht-atherosklerotisch veränderten arteriellen Gefäßen entstehen. Besonders häufig sind dabei kleine Arterien betroffen. Die Pathogenese ist in der Regel mit einer Störung der Virchow-Trias assoziiert.(64).
- **Venöse Obstruktion:** Im Zuge einer venösen Thrombose kann es zu einer Phlegmasia cerulea dolens kommen, sollte die Obstruktion schwerwiegend sein. Durch die Ausbreitung der Venenthrombose in Kollateralvenen kommt es zur Flüssigkeitssequestrierung und zur Bildung von Ödemen. In 40-60 % der Fälle entsteht ein venöses Gangrän, wenn sich die Thrombose weiter ausbreitet und das Kapillarbett miteinschließt (65,66). Plötzlich auftretende Schmerzen, Schwellungen, violette Ekchymosen und arterielle Ischämie mit Verlust der distalen Pulse in der Extremität sind Anzeichen dafür (67).
- **Trauma:** Bei einer traumatischen Verletzung und damit Unterbrechung des Blutflusses präsentiert sich die ALI entweder mit sicheren oder unsicheren Zeichen. Sichere Zeichen dieser ALI sind pulsierende Blutungen, ausbreitende Hämatome, fehlende distale Pulse, kalte Gliedmaßen, tastbare Vibrationen und hörbare Strömungsgeräusche. Unsichere Zeichen sind signifikante Blutung in der Anamnese, Nervendefizit, reduzierter tastbarer Puls und Verletzung in der Nähe einer großen Arterie (68).

1.2.6 Diagnostik

Die Anamnese und körperliche Untersuchung sind entscheidend für die Behandlung der ALI. Die Unterscheidung zwischen Embolie und in situ Atherothrombose ist wichtig, da sich akute und langfristige Therapieoptionen unterscheiden (69).

1.2.6.1 Klinische Diagnostik

- **Anamnese**

Atherosklerotische Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes, Hypertension, Hypercholesterinämie sowie der familiäre Hintergrund begünstigen die Entstehung von in situ Atherothrombosen. Embolische Verschlüsse sollten bei Patient:innen mit folgenden Merkmalen vermutet werden: Plötzlicher und schwerer Beginn, Vorgeschichte von Embolien, Arrhythmien, die auf Vorhofflimmern hindeuten, bekannte Emboliequelle (Herz, Aneurysma) und keine Vorgeschichte von IC (16).

- **Symptomatik**

Die Symptome der ALI entwickeln sich innerhalb von Minuten bis Tagen und reichen von neu auftretender oder progredienter IC bis hin zu Ruheschmerz, Parästhesien, Muskelschwäche, Lähmungen und sogar Gangrän. Klassisch wird ALI durch die „6 P's“ beschrieben: Schmerz, Blässe, Lähmung, Pulsausfall, Parästhesien und gestörte Temperaturregulation (70).

- **Rutherford**

Die Schwere der ALI wird nach der Rutherford-Klassifikation für akute Extremitätenischämie bewertet, die entscheidend für die Therapieplanung ist. Bei einer noch vitalen Gliedmaße sind umgehend eine Bildgebung und die Erhebung relevanter Begleiterkrankungen erforderlich. Die Klassifikation berücksichtigt Prognose, Hautfarbe, venöse Füllung, motorische und sensorische Funktion sowie Doppler-Signale in den Fuß- und Poplitealvenen (62).

Table 2 Klinische Klassifikation der akuten Extremitätenischämie adaptiert nach Rutherford (71)

Stage	Prognosis	Findings		Doppler Signal	
		Sensory Loss	Muscle Weakness	Arterial	Venous
I	Limb viable (not immediately threatened)	None	None	Audible	audible
IIa	Limb marginally threatened (salvageable if promptly treated)	Minimal (toes)	None	Often inaudible	Audible
IIb	Limb immediately threatened (salvageable with immediate revascularization)	More than toes, pain at rest	Mild or moderate	Inaudible	Audible
III	Limb irreversibly damaged (major tissue loss or permanent nerve damage inevitable)	Profound, anesthetic	Paralysis (rigor)	Inaudible	inaudible

- **Differentialdiagnose**

Die Differenzialdiagnose von ALI umfasst Zustände wie niedriges Herzzeitvolumen, tiefe Venenthrombose (TVT), chronische oder akute periphere Neuropathie und Kompartmentsyndrom. TVT und Neuropathie unterscheiden sich von arteriellen Verschlüssen durch tastbare Pulse, es sei denn, eine chronische arterielle Erkrankung oder Vasospasmus liegt vor. Bei chronischer Neuropathie bleibt die Hauttemperatur normal, während bei einer akuten TVT der unteren Extremitäten Schmerzen, Ödeme, Erytheme, Druckempfindlichkeit, Fieber, hervortretende oberflächliche Venen, Schmerzen bei passiver Dorsalflexion des Fußes (Homan-Zeichen) und periphere Zyanose auftreten können (72). Kompartmentsyndrome zeigen sich durch kühle, blasse Gliedmaßen und angespannte

Muskelkompartimente. Nicht-ischämische Ursachen wie Gicht, venöse Blutungen oder Weichteilverletzungen sind ebenfalls möglich (16,73). Nicht-atherosklerotische Ursachen für arterielle Verschlüsse umfassen arterielle Traumata, Vasospasmus, Vaskulitis, Hyperkoagulabilität, Aortendissektion und äußere arterielle Kompression wie durch popliteale Zysten. Jüngere Patient:innen ohne Risikofaktoren für Arteriosklerose sollten auf popliteale Zysten oder das popliteales Entrapment-Syndrom untersucht werden. Thorakale Aortendissektionen können nach distal fortschreiten und die Bauchorta sowie eine Beckenarterie betreffen. Einreißender interskapulärer Schmerz oder Rückenschmerzen in Verbindung mit Bluthochdruck würden offensichtlich auf eine solche thorakale Aortendissektion hinweisen, doch können diese durch andere Ereignisse verdeckt werden. Bei einem akuten ein- oder beidseitigen Iliakalverschluss sollte dies auch differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Arterielle Katheterisierung in der Vorgeschichte kann auf ein direktes Trauma oder eine Dissektion hindeuten (10). Zu Beginn der Ischämie zeigt sich oft Blässe der Haut, die später in Zyanose übergeht. Eine kühle, schmerzende Extremität bei warmer Gegenseite ist typisch hierfür. Embolien führen häufiger zu kalter marmorierter Haut. Eine abrupte Übergangslinie in Temperatur oder Farbe tritt meist bei Embolien auf. Die kapilläre Füllung ist bei ALI meist verzögert oder fehlt. Sensorische Verluste äußern sich in Form von Taubheit oder Parästhesien, beginnend mit leicht herabgesetztem Berührungssinn und Wahrnehmung von Vibration, bevor Druck- und Schmerzempfinden betroffen sind. Motorische Defizite deuten auf fortgeschrittene, die Gliedmaßen bedrohende Ischämie hin. Die Defizite beginnen distal der Gliedmaße. Daher sind zu Beginn die Zehen betroffen (69,73,74).

1.2.6.2 Bildgebende Diagnostik

1.2.6.2.1 Duplex-Ultraschall

Duplex-Ultraschall (DUS) ist die erste Wahl zur Beurteilung einer ALI. Er ist kostengünstig, nicht-invasiv, strahlungsfrei, schnell durchführbar und weit verbreitet. DUS liefert Informationen über den anatomischen Ort und das Ausmaß der Obstruktion sowie über die Hämodynamik und ist hilfreich bei der Nachsorge (75).

Die Läsionen können durch DUS und Farbdoppler-Mapping lokalisiert werden, während der Grad der Stenose meist durch die Analyse der Doppler-Wellenform und der systolischen

Spitzengeschwindigkeiten und -verhältnisse geschätzt wird. Der DUS der Extremitäten ist nützlich, um die anatomische Lage und den Grad der Stenose der pAVK zu diagnostizieren. Der größte Nachteil vom DUS im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren (digitale Subtraktionsangiographie (DSA), Computertomographie-Angiographie (CTA) oder Magnetresonanztomographie-Angiographie (MRA)) besteht darin, dass er im Gegensatz zu den anderen Verfahren keine vollständige arterielle Bildgebung in Form eines klaren Schemas liefert. Darüber hinaus sind die Beckenarterien in einigen Fällen aufgrund von Fettleibigkeit oder Gaseinlagerungen schwieriger darzustellen (76).

Am Ort einer arteriellen Okklusion zeigt DUS eine nicht-pulsierende Arterie ohne Farbfluss und mit Thrombus im Lumen. DUS kann zwischen einer Thrombose bei chronischer Stenose (ausgeprägte atherosklerotische Plaque) und einem embolischen Ereignis (rundlicher Thrombus in einer nicht signifikant geschädigten Arterie) unterscheiden. Eine vollständige Untersuchung umfasst proximale und distale Arterien sowie die kontralateralen Gefäße. (77).

1.2.6.2.2 Computertomografie Angiographie (CTA)

Eine CTA erfordert nur eine kurze Vorbereitungszeit von durchschnittlich zehn Minuten und liefert hochauflösende 3D-Rekonstruktionen mit einer Auflösung von bis zu 0,6 mm. Dies ermöglicht eine präzise Darstellung von Verschlussstellen, die Beurteilung distaler Durchblutung sowie die Identifikation von begleitenden Gefäßpathologien wie Aneurysmen, Dissektionen oder stark verkalkten Segmenten. Zudem erlaubt die CTA auch die Erkennung extravaskulärer Ursachen, beispielsweise Raumforderungen oder degenerative Wirbelsäulenveränderungen, die ebenfalls ischämische Symptome auslösen können. Nachteile sind Strahlenbelastung, das Risiko einer Nierenschädigung durch jodhaltige Kontrastmittel, weshalb es bei Niereninsuffizienz kontraindiziert ist (78). Insbesondere weist die CTA eine hervorragende Sensitivität (91–100 %) und Spezifität (93–96 %) auf (79).

1.2.6.2.3 Magnetresonanztangiografie (MRA)

Magnetresonanztangiografie (oft abgekürzt als MR-Angiografie oder MRA) ist eine Alternative zur konventionellen Angiografie und CT-Angiografie. Sie kommt ohne ionisierende Strahlung und jodhaltige Kontrastmittel aus – und in manchen Fällen sogar ganz ohne Kontrastmittel (80).

Die diagnostische Genauigkeit der MRA in der peripheren Gefäßdiagnostik ist grundsätzlich hoch. In Studien an Patient:innen mit pAVK wurde für die kontrastmittelverstärkte MRA eine Sensitivität und Spezifität von über 90 % für relevante Stenosen/Verschlüsse berichtet, verglichen mit dem DSA-Referenzstandard (81). Die MRA erreicht damit ähnlich gute Ergebnisse wie die CTA. Es ist anzunehmen, dass diese Leistungsfähigkeit auch bei akuten Verschlüssen gilt, jedoch fehlen dazu bislang Studien zur MRA bei ALI laut ESVS-Leitlinien 2020 (58).

1.2.6.2.4 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA ist eine Fluoroskopie-Technik der interventionellen Radiologie zur Darstellung von Blutgefäßen in dichtem Gewebe. Mithilfe eines Kontrastmittels wird ein „Prä-Kontrast-Bild“ von den nachfolgenden Bildern subtrahiert, wodurch klare Gefäßaufnahmen entstehen (82,83). Die DSA galt lange als Goldstandard der Diagnostik. Aufgrund ihrer Invasivität und möglicher Komplikationen sollte sie jedoch weder als Erstdiagnostik eingesetzt noch anstelle von DUS als primäres Diagnoseverfahren für ALI verwendet werden (16,84). Viele ALI-Patient:innen erhalten direkt nach Durchführung einer DSA eine kathetergestützte Intervention beim selben Eingriffstermin (85,86).

1.2.7 Management

Ziele der Behandlung sind die Rettung von Gliedmaßen, Wiederherstellung des Blutflusses und Verhinderung erneuter Atherothrombosen oder Embolien (71). Die Behandlung der ALI umfasst obligatorisch eine Antikoagulation und weiters je nach Relevanz perkutane Eingriffe, chirurgische Revaskularisation oder Amputation (87).

1.2.7.1 Erstmaßnahmen

Therapeutische Antikoagulation stoppt die Ausbreitung einer arteriellen Thrombose und verhindert weitere Embolien. Eine kontinuierliche Heparin-Infusion zur Erreichung einer partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von 1,5 bis 2,0 ist Standard. Auch bei dringender Revaskularisation verbessert frühzeitige Antikoagulation ab Diagnosestellung das Ergebnis (88,89). Üblicherweise wird unfraktioniertes Heparin (UFH) mit 80–150 U/kg als Bolus und anschließend 18 U/kg/h infundiert, um die PTT auf das 2- bis 2,5-Fache des Ausgangswerts zu erhöhen. Bei einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) oder Antithrombin-III-Mangel können alternative Wirkstoffe wie Lepirudin oder Argatroban eingesetzt werden (90). Ebenso kann niedermolekulares Heparin (NMH) zur Antikoagulation verabreicht werden (58). Eine ausreichende Schmerztherapie ist essenziell. Bei Hypovolämie wird eine Infusion mit kristalloiden Flüssigkeiten empfohlen, idealerweise ohne Kalium, bis Nierenfunktion und Kaliumwerte bekannt sind. Akute Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen müssen umgehend behandelt werden, um die Durchblutung der Extremität zu verbessern. Die Einschätzung der Gliedmaßenviabilität und eine frühzeitige Konsultation eines Gefäßspezialisten sind entscheidend, um die beste Strategie (endovaskulär oder chirurgisch) zu planen. Dabei spielen die Dauer der Ischämie, Begleiterkrankungen und Gefäßanatomie eine zentrale Rolle. (73)

1.2.7.2 Chirurgische Intervention

Die chirurgische Behandlung der akuten Extremitätenischämie umfasst die Thromboembolektomie mit einem Ballonkatheter, Bypass-Operationen sowie ergänzende Verfahren wie Endarteriektomie, Patch-Angioplastie und intraoperative Thrombolyse. Häufig werden diese Methoden kombiniert, um den Blutfluss wiederherzustellen. Die Wahl der Technik hängt von der Ursache der Gefäßverlegung sowie der individuellen Gefäßanatomie ab. Bei atherothrombotischen Verschlüssen mit schwerer Gefäßerkrankung erfolgt meist eine Thrombektomie, gefolgt von einer Endarteriektomie. Liegt eine Embolie vor, wird die betroffene Arterie freigelegt und anschließend eine Ballonkatheter-Embolektomie durchgeführt (91).

1.2.7.3 Endovaskuläre Intervention

Bei der endovaskulären Therapie werden Medikamente, mechanische Verfahren oder eine Kombination beider eingesetzt, um die Durchblutung der ischämischen Extremität wiederherzustellen. Dabei wird zunächst ein Zugangsweg in die Arterie (meist in die A. femoralis communis in der Leiste der betroffenen Extremität) gelegt und mit einem Führungsdraht der Gefäßverschluss passiert. Anschließend wird ein Lysekatheter entweder proximal des Verschlusses oder direkt in den Verschluss hineingelegt, um das Thrombolytikum direkt an die betroffene Stelle einzubringen. Wirkstoffe wie rtPA und Reteplase (rPA) wandeln Plasminogen in Plasmin um, das das Fibringerinnsel auflöst. Diese Medikamente können entweder systemisch über eine Infusion oder gezielt über einen Katheter verabreicht werden. Es hat sich herausgestellt, dass die lokale intraarterielle Verabreichung wirksamer ist und weniger Nebenwirkungen verursacht als eine systemische Infusion (92). Dabei wird das Thrombolytikum über einen Zeitraum von 24 bis 48 Stunden direkt in den betroffenen Bereich infundiert (87,93). Patient:innen mit schwerer Ischämie, die ein langwieriges Verfahren nicht vertragen würden, kommen für eine kathetergesteuerte Thrombolyse nicht in Frage (94). Schwere Blutungen treten bei 6–9 % der Patient:innen auf, wobei in weniger als 3 % der Fälle eine intrakranielle Blutung vorkommt (95). Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht bei längerer oder intensiver Thrombolysetherapie, Bluthochdruck, einem Alter über 80 Jahren sowie bei Thrombozytopenie (96,97). Die endovaskuläre Thrombolyse eignet sich besonders für Patient:innen, bei denen der klinische Verlauf auf eine Atherothrombose in situ oder eine Bypass-Thrombose hinweist (98). Patient:innen mit nicht lebensfähiger Extremität (Stadium III), infiziertem Bypass oder Kontraindikationen wie intrakranielle Blutung, kürzliche große Operation oder aktive Blutung sind für eine kathetergesteuerte Thrombolyse nicht geeignet. Sie kann jedoch bei Bypass-Verschlüssen oder bei Patient:innen mit hohem OP-Risiko sowie bei nicht chirurgisch zugänglichen kleinen Arterien eine Behandlungsoption sein (99).

1.2.7.3.1 Fibrinolytika

Alle derzeit verfügbaren Thrombolytika sind Plasminogen-Aktivatoren, die Plasminogen in Plasmin umwandeln, das Fibrinpolymere im Thrombus abbaut. Zu den gebräuchlichsten Wirkstoffen gehören rtPA, das aus menschlichem Gewebepasminogen-Aktivator gewonnen

wird, sowie die gentechnisch veränderten Varianten rPA und Tenecteplase (TNK). Streptokinase wird aufgrund hoher Blutungs- und Allergierisiken nicht mehr für die kathetergesteuerte Thrombolyse verwendet (100,101). Die Plasminogen-Aktivatoren unterscheiden sich in Halbwertszeit, Fibrinspezifität und Bindungsstärke. Die rPA hat eine geringere Fibrinaffinität als rtPA, was eine bessere Thrombuspenetration und möglicherweise eine schnellere Thrombolyse mit geringerem Blutungsrisiko ermöglicht. Kontrollierte Studien zum Vergleich beider Wirkstoffe in der peripheren CDT fehlen, jedoch zeigen sie ähnliche Wirksamkeit und Komplikationsraten (102–105). TNK besitzt die höchste Fibrinspezifität aller derzeit verfügbaren Thrombolytika (106). TNK weist eine ähnlich hohe Fibrinaffinität wie rtPA auf. Theoretische Vorteile gegenüber rtPA und rPA sind eine geringere Aktivierung von zirkulierendem Plasminogen sowie eine schnellere Thrombolyse durch höhere Resistenz gegenüber Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (104).

1.2.7.3.2 Katheter gezielte Thrombolyse

Der bevorzugte Punktionsort für die Thrombolyse an den unteren Extremitäten ist die Arteria femoralis communis (CFA). Der kontralaterale retrograde Zugang bietet Vorteile gegenüber dem ipsilateralen antegraden Zugang, insbesondere bei adipösen Patient:innen, da eine präzise Punktion vor dem Oberschenkelkopf leichter möglich ist. Eine Schleuse reduziert Blutungen an der Punktionsstelle und ermöglicht Medikamenten- oder Kontrastmittelinfusionen. Beim kontralateralen Zugang sorgt eine 35–45 cm lange Schleuse für Stabilität, während ein ipsilateraler Zugang mehr mechanischen Vorteil zur Überwindung eines Verschlusses bietet. In bestimmten Fällen, wie bei verschlossenen Bypässen ohne offenen proximalen Stumpf, kann eine popliteale oder direkte Bypass-Punktion sinnvoll sein. Eine Hautinzision sollte minimal gehalten und die Single-Wall-Punktionstechnik angewendet werden, da eine Punktion der Hinterwand das Risiko eines Hämatoms erhöht. Ultraschallführung kann helfen, wenn die Arterie schwer tastbar ist. Eine angiografische Bestätigung des Punktionsortes ist ratsam, um Fehlplatzierungen zu vermeiden. Falls die Arteria iliaca externa akzidentiell punktiert wurde, sollte die weitere Thrombolyse überdacht werden, da keine Kompression an dieser Stelle möglich ist. Der initiale arterielle Zugang erfolgt mit einer 8-G-Nadel oder Mikropunktionskanüle, dann wird über einen Führungsdraht eine sogenannte Schleuse gelegt. Wurde vor dem Eingriff bereits

eine hochauflösende, nicht-invasive Bildgebung durchgeführt, kann der Kontrastmitteleinsatz auf die Katheterführung beschränkt werden. Fehlt eine solche Voruntersuchung, ist eine vollständige diagnostische Angiografie der betroffenen Extremität erforderlich. Zur Darstellung der tibialen Gefäße können verzögerte Aufnahmen (bis zu 30 Sekunden) und größere Kontrastmittelmengen notwendig sein. Intakte distale Perfusion ist ein wichtiger Prädiktor für ein gutes Therapieergebnis der CDT, während die Länge des Verschlusses keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf hat (107). Nachdem der Verschluss dargestellt wurde, erfolgt das Vortasten mit einem Führungsdraht. Die Technik variiert je nach betroffener Struktur (Arterie oder Bypass) und dem Vorliegen einer Grunderkrankung. Bei atherothrombotischen Verschlüssen erkrankter Arterien sind weiche, Teflonbeschichtete, geflochtene Stahldrähte ideal, da sie das geringste Dissektionsrisiko haben und Hinweise auf die Beschaffenheit des Thrombus liefern. Lässt sich der Draht leicht passieren, spricht der Thrombus meist gut auf die Thrombolyse an (108). Können weder weiche als auch härtere Führungsdrähte den Thrombus nicht passieren, muss entschieden werden, wie aggressiv weiter vorgegangen wird. Bei gut lysierbaren Verschlüssen kann ein Endlochkatheter am proximalen Verschlussende platziert und eine Thrombolyse eingeleitet werden. Nach mehreren Stunden kann sich der fibrinreiche Verschluss lösen und damit kann der Draht weitergeschoben werden. Falls dies weiterhin nicht gelingt, sollte ein Abbruch der Thrombolyse erwogen werden. Sind die Patient:innen stabil und das Blutungsrisiko gering, kann die Therapie über Nacht fortgesetzt werden. Lässt sich der Führungsdraht durch den Verschluss bis in ein Runoff-Gefäß vorschieben, sollte ein Mehrloch-Infusionskatheter über die gesamte Länge der Okklusion platziert werden (87). Es gibt verschiedene Methoden zur Verabreichung von Thrombolytika, darunter kontinuierliche Infusion, Bolusapplikation, Puls-Spray, abgestufte Infusion und schrittweise Dosierung (109). Die Wahl der Infusionsmethode richtet sich nach dem Schweregrad der Ischämie und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns. Ein signifikanter Unterschied im amputationsfreien Überleben zwischen den Methoden konnte nicht nachgewiesen werden (110). Mögliche Endpunkte der Thrombolyse sind die vollständige Auflösung des Thrombus mit wiederhergestelltem Blutfluss, persistierende Verschlüsse durch organisierte Thromben oder Plaque, fehlender Fortschritt oder Abbruch wegen Komplikationen, Zeit- bzw. Dosisüberschreitung oder irreversibler Ischämie. Eine erfolgreiche Thrombolyse macht zugrunde liegende

Gefäßläsionen sichtbar, die für die Atherothrombose verantwortlich sind. Deren Korrektur ist entscheidend für den langfristigen Erfolg der Behandlung (111–113).

1.2.7.4 Nachsorge

Patient:innen mit arteriellen Verschlüssen durch Aneurysmen oder periphere Gefäßerkrankungen sollten je nach Schweregrad lebenslang in regelmäßigen Abständen klinisch überwacht werden (73).

Nach einer Revaskularisation bei ALI infolge einer arteriellen Thrombose sollten Thrombozytenaggregationshemmer und Statine verabreicht werden, um kardiale Komplikationen zu verringern und das Fortschreiten der atherosklerotischen Erkrankung zu verhindern (58,114). Eine Metaanalyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration zeigte, dass bei Patient:innen mit symptomatischer pAVK, die mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden, die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Herzinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärem Tod) um 22 % reduziert war (58,115).

Die „British Heart Protection Study“ von 2002 lieferte solide Evidenz dafür, dass Statine Schlaganfälle, akute Myokardinfarkte und Todesfälle bei Patient:innen mit pAVK reduzieren (58,116). In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und einer verbesserten Offenheit von infrainguinalen Bypass-Transplantaten sowie einer Verringerung der Restenose- und Amputationsraten festgestellt (58,117). Die oben genannten Studien beziehen sich hauptsächlich auf Patient:innen mit chronischer pAVK, jedoch ist zu erwarten, dass ähnliche Vorteile auch für Patient:innen gelten, die eine ALI infolge einer Atherothrombose entwickelt haben (58). Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass eine Behandlung mit UFH, NMH oder oraler Antikoagulation einen Nutzen zur Verhinderung eines erneuten arteriellen thrombotischen Ereignisses hat. In einer registerbasierten Studie wurde jedoch festgestellt, dass eine Antikoagulation mit einer signifikant verbesserten sekundären Offenheit bei Patient:innen mit Bypass-Transplantaten assoziiert war (Hazard Ratio 0,77) (118). Daher kann eine langfristige Antikoagulation nach einer Thrombektomie oder Thrombolyse eines verschlossenen Bypasses in Erwägung gezogen werden. Die Kombination aus niedrig dosiertem DOAK und niedrig dosiertem Aspirin (wie im COMPASS-Trial (Cardiovascular

Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) untersucht) wurde nach ALI nicht primär untersucht. Bei Patient:innen mit stabiler pAVK wurde jedoch ein genereller Nutzen der Kombination aus Rivaroxaban $2 \times 2,5$ mg und Aspirin 100 mg nachgewiesen (58,119). Laut den ESC-Leitlinien von 2017 zur Behandlung der pAVK sollte eine duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel für mindestens einen Monat nach einer endovaskulären Therapie, unabhängig von der Art des Stent, mit infra-inguinaler Stentimplantation oder einem medikamentenbeschichteten Ballon in Erwägung gezogen werden, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Ziel dieser Maßnahme ist es, das Risiko für thrombotische Komplikationen nach dem Eingriff zu reduzieren. Bei bestimmten Hochrisikopatient:innen, z.B. bei Diabetes oder zusätzlicher kardiovaskulärer Erkrankung, kann eine verlängerte duale Therapie individuell erwogen werden. Eine lebenslange Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel sollte nach einer Revaskularisation erfolgen (1). In der CAPRIE-Studie (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) war Clopidogrel der ASS überlegen, was die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) bei Patient:innen mit pAVK betrifft. Ebenso sollte bei Patient:innen mit einer pAVK und gleichzeitiger Indikation für eine OAK (z.B. VHFA) keine zusätzliche Thrombozytenhemmung erfolgen, da das Blutungsrisiko steigt, ohne dass ein Nutzen nachweisbar ist. Wenn aber eine Intervention stattgefunden hat, dann ist kurzfristig eine zusätzliche Gabe von Clopidogrel oder ASS indiziert (120).

2 Material und Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsanalyse, bei der ein verblindeter Datensatz von 341 Patient:innen mit akuter Extremitätenischämie analysiert wurde. Grundlage war ein umfassendes Screening aller Patient:innen, die von 2010 bis 2020 mit einer ALI in die Angiologische Ambulanz der Medizinischen Universität Graz eingewiesen wurden.

Das Screening wurde 2023 über ein vollelektronisches Patienteninformationssystem, das Medizinische Dokumentations- und Kommunikationsnetz der Steiermark (MEDOCS), durchgeführt. MEDOCS ist im Bundesland Steiermark, Österreich, implementiert, um elektronische Gesundheitsdaten aus allen öffentlichen steirischen Krankenhäusern und Krankenhausverbänden bereitzustellen. Erfasst wurden soziodemografische Parameter (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index [BMI]), pAVK-Stadium (II–IV), kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Tabakkonsum), Komorbiditäten (z. B. koronare Herzkrankheit, Karotis-/Vertebralisstenose, Vorhofflimmern, Malignome) sowie therapeutische Parameter (z. B. Anzahl der IAT-Zyklen, Interventionen wie PTA oder Stentimplantation) und klinische Endpunkte (z. B. Offenheit der Gefäße, Blutungskomplikationen, Embolien, Amputationen, Mortalität). Einschlusskriterien für diese Studie waren eine akute Extremitätenischämie mit der Notwendigkeit eines endovaskulären Eingriffs und der Durchführung einer CDT mittels rtPA. Ausgeschlossen wurden Patient:innen, bei denen keine CDT mit rtPA durchgeführt wurde.

Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) dargestellt, kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeiten. Für Gruppenvergleiche kamen Chi-Quadrat-Tests und univariate Varianzanalysen zum Einsatz. Zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren für relevante Endpunkte (z. B. Amputation, Mortalität, Komplikationen) wurde eine logistische Regressionsanalyse mit Rückwärtsselektion durchgeführt. Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (CI) ausgewiesen. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Für die Datenanalyse wurde IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) verwendet

3 Ergebnisse/ Resultate mit graphischen Darstellungen

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von 341 (100 %) Patient:innen analysiert, die sich einer intraarteriellen Thrombolysetherapie (IAT) unterzogen hatten.

Das Patient:innenkollektiv bestand aus 229 (67,2 %) männlichen und 111 (32,6 %) weiblichen Patient:innen. Lediglich bei einer (0,3 %) Person wurde „Geschlecht unbekannt“ vermerkt. Im Durchschnitt lag das Alter der Patient:innen bei 63,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,3 Jahren. Der BMI betrug 26,8 kg/m², mit einer Standardabweichung von 4,2.

Die pAVK war in unterschiedlichen klinischen Ausprägungen vertreten. Von den Patient:innen befanden sich 195 (57,2 %) im Stadium II und 120 (35,2 %) im Stadium III. Stadium IV wurde lediglich bei 26 (7,6 %) Patient:innen nachgewiesen. Im Patient:innenkollektiv konnten einige kardiovaskuläre Risikofaktoren festgestellt werden. Der häufigste Risikofaktor war dabei das Rauchen von Tabak bei 259 (76,0 %) Patient:innen; darauf gefolgt von einem arteriellen Hypertonus bei 233 (68,3 %) und Hyperlipidämie bei 192 (56,3 %) Patient:innen. Des Weiteren konnten Diabetes mellitus bei 80 (23,5 %) Patient:innen, koronare Herzerkrankungen bei 51 (15 %) und Karotis-/Vertebralistenosen bei 120 (35,2 %) Patient:innen nachgewiesen werden. Die Anzahl der Patient:innen mit bekannter VHFA lag bei 36 (10,6 %). Die medikamentöse Therapie der einzelnen Patient:innen wurde ebenso vermerkt. 206 (60,4 %) Patient:innen haben eine Antiplättchentherapie erhalten und 38 (11,1 %) eine orale Antikoagulation.

Thrombotische Verschlüsse traten am häufigsten in der Arteria femoralis superficialis (AFS) bei 189 (55,4 %) und in der Arteria poplitea (AP) bei 116 (34,0 %) Patient:innen auf. Die übrigen Bereiche der unteren Extremität, darunter die Arteria iliaca communis (AIC), Arteria iliaca externa (AIE), Arteria tibialis anterior (ATA) und Truncus tibiofibularis (TTF) waren seltener betroffen. Bei 179 Personen (52,5 %) war die linke und bei 161 (47,2 %) die rechte Extremität betroffen. Eine bilaterale Beteiligung gab es nur in einem Fall (0,3 %).

In 275 (80,6 %) Fällen waren natürliche Gefäße betroffen, in 53 (15,5 %) Stent-Gefäße und in 13 (3,8 %) Bypass-Gefäße. Die Lyse-Dosis betrug im Mittel 16,9 mg. Die Standardabweichung war 8,6 mg.

Die meisten Patient:innen erhielten einen oder zwei IAT-Zyklen, und zwar 141 (41,3 %) bzw. 127 (37,2 %). Drei Zyklen wurden bei 51 (15,0 %), vier bei 15 (4,4 %) und fünf bei 7

(2,1 %) Patient:innen durchgeführt. Ein Zyklus wurde definiert als die kontinuierliche Applikation von Actilyse über einen Zeitraum von 8 Stunden mittels Perfusor.

Nach einer IAT wurden zusätzlich in vielen Fällen interventionelle Maßnahmen unternommen. Bei 233 (68,3 %) Personen fand eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) statt und bei 107 (31,4 %) eine Stentimplantation. In 67 (19,6 %) Fällen wurde eine Drug-coated-Ballon-Angioplastie (DCB) durchgeführt, eine Aspiration in 68 (19,9 %) und ein Rotarex-System in 12 (3,5 %).

Bei 242 (71,0 %) Patient:innen konnte eine Offenheit des Gefäßes nach einem IAT-Zyklus erreicht werden. Jedoch kam es zu verschiedenen Komplikationen. Darunter traten schwere Blutungen bei 6 (1,8 %), leichte Blutungen bei 38 (11,1 %), distale Embolien bei 26 (7,6 %) und Pseudoaneurysmen bei 6 (1,8 %) Patient:innen auf. Ein chirurgischer Bail-out war bei 44 (12,9 %) Patient:innen erforderlich. Insgesamt wurden 15 (4,4 %) Amputationen an unterschiedlichen Lokalisationen (Zehen, Fuß, Unterschenkel, Oberschenkel) durchgeführt. Im Patient:innenkollektiv kam es zu insgesamt 18 (5,3 %) Todesfällen. Davon waren 10 (2,9 %) kardiovaskulär bedingt.

Table 3 Eigenschaften der Studienpopulation

Eigenschaft	Wert
Anzahl Patient:innen	341
Geschlecht (männlich)	229 (67.2 %)
Geschlecht (weiblich)	111 (32.6 %)
Alter (Mittelwert \pm SD)	63.8 \pm 11.3
BMI (Mittelwert \pm SD)	26.8 \pm 4.2
LEAD-Stadium II	195 (57.2 %)
LEAD-Stadium III	120 (35.2 %)
LEAD-Stadium IV	26 (7.6 %)
Antiplättchentherapie	206 (60.4 %)
Orale Antikoagulation	38 (11.1 %)
Rauchen	259 (76.0 %)
Hypertonie	233 (68.3 %)
Hyperlipidämie	192 (56.3 %)
Diabetes mellitus	80 (23.5 %)
Koronare Herzkrankheit	51 (15.0 %)
Karotis-/Vertebralis-Stenose	120 (35.2 %)
Vorhofflimmern	36 (10.6 %)
Malignome (gesamt)	29 (8.5 %)

In den statistischen Auswertungen, die durchgeführt wurden, darunter Chi-Quadrat-Test, univariate Varianzanalysen und logistische Regressionsanalysen, zeigen sich signifikante Zusammenhänge: Das Stadium der LEAD war mit Amputation ($p=0.002$) und ebenso mit Mortalität ($p=0.008$) assoziiert. Die Höhe des BMI korrelierte mit einer besseren Offenheit nach einer durchgeführten IAT ($p=0.046$) als auch mit einer reduzierten Sterblichkeit ($p=0.033$). Rauchen war signifikant mit dem Tod assoziiert ($p=0.003$), Malignome wiederum mit schweren Blutungen ($p=0.019$). Auch andere Komorbiditäten zeigten Trends, wenn auch nicht alle statistisch signifikant waren.

Table 4 Chi-Quadrat- und Varianzanalysen

Faktor	Ergebnisparameter	p-Wert
LEAD-Stadium	Amputation	0.002
BMI	Offenheit nach IAT	0.046
BMI	Chirurgischer Bail-out	0.047
BMI	Sterblichkeit	0.033
Rauchen	Sterblichkeit	0.003
Malignome	Schwere Blutung	0.019
IAT-Zyklen	Offenheit nach IAT	0.020
IAT-Zyklen	Chirurgischer Bail-out	0.001

In der logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass Patient:innen im LEAD-Stadium IV ein signifikant erhöhtes Risiko für Amputationen (OR 5,03; $p=0.010$) haben. Im Stadium III zeigte sich hingegen ein erhöhtes Risiko für Mortalität (OR 3,96; $p=0.007$). Das Alter war ein relevanter Faktor für distale Embolien (OR 1,06; $p=0.007$) und chirurgische Eingriffe (OR 1,08; $p=0.049$). Ein höherer BMI wirkte sich protektiv auf das Überleben aus. Das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung war mit einem deutlich erhöhten Risiko für schwere Blutungen nach IAT assoziiert (OR 5,70; $p = 0,050$). Auch zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der durchgeführten IAT-Zyklen und der Notwendigkeit eines chirurgischen Bail-outs (OR 1,08; $p = 0,049$), was auf eine steigende Interventionswahrscheinlichkeit mit zunehmender Therapiedauer hinweist. Des Weiteren war das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten eines Aneurysma spurium assoziiert (OR 5,98; $p = 0,031$).

Table 5 Logistische Regressionsanalyse

Faktor	Ergebnisparameter	Odds Ratio	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
LEAD- Stadium IV	Amputation	5.03	1.48–17.08	0.010
LEAD- Stadium III	Sterblichkeit	3.96	1.45–10.85	0.007
LEAD- Stadium II	Sterblichkeit	0.2	0.06–0.62	0.005
Alter	Embolien	1.06	1.02–1.10	0.007
BMI	Sterblichkeit	0.86	0.75–0.99	0.032
Rauchen	Sterblichkeit	0.23	0.09–0.60	0.003
Malignome	Schwere Blutung	5.7	1.00–32.57	0.050
IAT-Zyklen	Chirurgischer Bail- out	1.08	1.00–1.16	0.049
Koronare Herzkrankheit	Aneurysma spurium	5.98	1.17–30.49	0.031

4 Diskussion

Die Erwartung hinter dieser retrospektiven Analyse war es, die klinischen Ergebnisse sowie die Komplikationsraten der IAT bei Patient:innen mit einer ALI zu untersuchen. Im Vordergrund standen dabei vor allem die Offenheit der Gefäße nach IAT, die Häufigkeit von Blutungskomplikationen, Embolien, chirurgischen Notfallinterventionen sowie Amputationen und Todesfälle. Dabei konnte eine Offenheitsrate bei 242 (71,0 %) Patient:innen, eine Rate an großen Blutungen bei 6 (1,8 %) Patient:innen, eine Amputationsrate bei 15 Patient:innen (4,4 %) und eine Mortalität bei 18 (5,3 %) Patient:innen festgestellt werden.

Die Offenheitsrate nach IAT lag in dieser Studie bei 242 (71,0 %) Fällen. Dieser Wert liegt unter den Werten der verglichenen Literatur. Grip et al. berichten beispielsweise über eine Erfolgsrate von 567 (82,3 %) Fällen, Ligers et al. sogar von 89 (86,4 %) Fällen. Doelare et al. weisen in ihrer Metaanalyse auf eine durchschnittliche Erfolgsrate von 566 (80 %) Patient:innen (122–124).

Auffällig ist, dass die Offenheitsrate nach IAT in der vorliegenden Studienpopulation niedriger ist als in der vergleichbaren Literatur. Grund dafür können verschiedene Faktoren sein.

Bei Grip et al. war der Anteil an Patient:innen mit fortgeschrittenem Ischämiegrad deutlich geringer: Nur 168 (24,3 %) wiesen ein Rutherford-Stadium IIb auf, Stadium III kam in lediglich 2 (0,3 %) Fällen vor (122). In der vorliegenden Kohorte hingegen befanden sich 146 (42,8 %) Patient:innen im LEAD-Stadium III oder IV, was ein deutlich fortgeschritteneres Krankheitsbild widerspiegelt. Die Studie von Ligers et al. wiederum umfasste 61 (59 %) Patient:innen im Stadium IIa und 42 (41 %) Patient:innen im Stadium IIb nach Rutherford (123).

Neben dem Ischämiegrad unterscheidet sich auch das Alter der Patient:innen. In unserer Studie lag das Durchschnittsalter bei 63,8 Jahren, während es bei Grip et al. 72,0 Jahre und bei Ligers et al. im Mittel 64 Jahre betrug. Trotz des geringeren Alters zeigte sich in unserer Kohorte eine deutlich höhere Komorbiditätslast, unter anderem mit 259 (76,0 %) Raucher:innen, 233 (68,3 %) Patient:innen mit Hypertonie, 192 (56,3 %) mit Hyperlipidämie und 80 (23,5 %) mit Diabetes mellitus. In der Arbeit von Grip et al. lag der Anteil an Diabetes-Erkrankten hingegen bei nur 122 (17,7 %) Patient:innen. Patient:innen mit kardial bedingten Embolien, die dort in 173 (25,1 %) Fällen vorkamen, hatten eine

insgesamt bessere Prognose. Doelare et al. berichten über keine genauen Komorbiditätsdaten, während Ligers et al. lediglich „schwere Komorbiditäten“ (z. B. Alkoholintoxikation, arterielle Hypertonie) qualitativ beschreiben, ohne konkrete Häufigkeiten anzugeben (122–124).

Darüber hinaus war auch die Rate an begleitenden Interventionen relevant: In diesem Patient:innenkollektiv wurde in 233 (68,3 %) Fällen ein adjuvantes PTA-Verfahren durchgeführt, in 67 (19,6 %) Fällen ein DCB, in 107 (31,4 %) Fällen ein Stent eingesetzt, in 68 (19,9 %) eine Aspiration durchgeführt und ein Rotarex-System kam in 12 (3,5 %) Fällen zum Einsatz.

Bei Grip et al. fand in 535 (77,6 %) Fällen eine adjuvante Intervention statt, bei Ligers et al. in 39 (38 %) der Fälle eine PTA. Die vergleichsweise niedrige Rate adjuvanter Eingriffe in der Ligers-Kohorte könnte durch das intensive Thrombolyseprotokoll kompensiert worden sein (122,123).

Im Vergleich zu anderen Studien kam es mit 6 (1,8 %) Fällen zu einer geringen Anzahl an großen Blutungen. Grip et al. mit 93 (13,5 %) Fällen, Doelare et al. mit 25 (5 %) Fällen sowie Günes et al. mit 113 (8,8 %) Fällen berichten über weit höhere Werte.

Kleine Blutungen wurden in dieser Studienpopulation in 38 (11,1 %) Fällen nachgewiesen. Die geringere Häufigkeit von Blutungskomplikationen könnte auf die niedrigere, durchschnittlich verabreichte Dosis von rtPA (16,9 mg), eine sorgfältigere Patient:innenauswahl oder die begleitende antithrombotische Therapie zurückzuführen sein (122,124,125). Was noch auffällt, ist die Zahl an höheren LEAD-Stadien, wobei 146 (42,8 %) Fälle den Stadien III und IV zugeordnet wurden. 195 (57,2 %) der Patient:innen hatten ein LEAD-Stadium II. Dies könnte Einfluss auf die Erfolgsrate und die Komplikationen haben. Die in den Studien eingeschlossenen Patient:innen unterschieden sich deutlich hinsichtlich des Rutherford-Stadiums. Doelare et al. untersuchten ausschließlich Fälle mit Stadium I, also nicht unmittelbar bedrohte Extremitäten. Grip et al. wiesen eine breite Verteilung auf, mit 114 (16,5 %) Fällen im Stadium I, 405 (58,9 %) im Stadium IIa, 167 (24,3 %) im Stadium IIb und 2 (0,3 %) im Stadium III. Ligers et al. beschränkten sich auf Stadium IIa und IIb, wodurch ausschließlich symptomatische, aber noch reversibel ischämische Fälle erfasst wurden (122–124).

In dieser Arbeit wurde der klinische Zustand der Patient:innen anhand der Fontaine-Klassifikation beurteilt, während in den Vergleichsstudien von Doelare et al., Ligers et al.

und Grip et al. die Einteilung nach Rutherford erfolgte. Ein direkter Vergleich der numerischen Stadien ist zwar nicht möglich, inhaltlich lassen sich die Kategorien aber durchaus einander zuordnen. Fontaine III (Ruheschmerz) und IV (trophische Läsionen) entsprechen vom klinischen Schweregrad her etwa den Rutherford-Kategorien IIa bzw. IIb, also einer bedrohten Extremität, bei der eine rasche bis sofortige Intervention notwendig ist. Auch Patient:innen mit Fontaine IIb (Claudicatio bei weniger als 200 m Gehstrecke) können eine relevante Ischämie aufweisen, die einer subakuten oder beginnenden akuten Verschlusskonstellation entspricht.

Während Rutherford zusätzlich neurologische Ausfälle und Dopplerbefunde berücksichtigt, bildet Fontaine das klinische Beschwerdebild ab. Die Patient:innen in unserer Kohorte befanden sich überwiegend in fortgeschrittenen Stadien (Fontaine IIb bis IV) und waren hinsichtlich der Ischämiesymptomatik durchaus mit den in den Vergleichsarbeiten eingeschlossenen Patient:innen mit Rutherford IIa und IIb vergleichbar. Für den Vergleich wurde daher nicht die Klassifikation an sich, sondern der klinische Zustand der Extremität zum Zeitpunkt der Intervention herangezogen.

In unserer Studie verstarben 18 (5,3 %) Patient:innen. Dabei entfielen 10 (2,9 %) auf kardiovaskuläre und 8 (2,3 %) auf andere Todesursachen.

Der Beobachtungszeitraum umfasste die Jahre 2010 bis 2020. Innerhalb dieses Zeitraums wurde jedoch nicht festgelegt, zu welchem Zeitpunkt ein Ereignis wie ein Todesfall eintrat. Es wurde also nicht systematisch erfasst, ob es sich um Todesfälle innerhalb von 30 Tagen oder nach einem Jahr handelte. Entsprechend handelt es sich um eine Gesamterfassung über zehn Jahre ohne zeitliche Eingrenzung des Ereigniseintritts, was die Aussagekraft dieser Zahl etwas relativiert.

Bei Doelare et al. verstarben innerhalb eines Jahres 484 (12 %) Patient:innen. Dies beruhte auf prospektiv erhobenen Daten mit festem Follow-up und ist daher auch deutlich besser vergleichbar, jedoch wurden keine Details zu den Todesursachen genannt (124). In der Arbeit von Ligers et al. wurde eine Mortalität von 9 (8,7 %) Fällen für das gesamte Kollektiv berichtet. Ebenso fehlte hier eine genaue zeitliche Einordnung. Der Beobachtungszeitraum reichte bis zu vier Jahre, und es wurden einzelne Todesursachen wie Myokardinfarkt oder Hirnblutung genannt. Insgesamt handelt es sich, ähnlich wie in unserer Untersuchung, eher um eine Langzeitübersicht ohne standardisiertes Zeitfenster (126). Bei Grip et al. wurden die Todeszeitpunkte genau dokumentiert, und zwar über ein nationales

Bevölkerungsregister, welches die Nachverfolgung erleichterte. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 31 (4,5 %) Verstorbenen, nach einem Jahr waren 105 (15,2 %) der Patient:innen verstorben, und nach fünf Jahren waren 314 (45,6 %) Patient:innen, also fast die Hälfte, verstorben. Diese Daten erlauben eine wesentlich genauere Einschätzung des Langzeitverlaufs. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Mortalitätsangaben zwischen den Studien schwer vergleichbar sind, weil die zugrundeliegenden Definitionen unterschiedlich gewählt wurden. Während Grip et al. und Doelare et al. feste Zeitpunkte angeben, sind die Daten in unserer Arbeit und bei Ligers et al. weniger exakt zuzuordnen. Aufgrund der möglicherweise nicht erfassten Todesfälle, kann es sein, dass die Mortalitätsrate zu niedrig ausfällt. Dadurch zeigt sich, dass standardisierte Zeitpunkte, die bei langfristigen Follow-up-Studien verwendet wurden, wie etwa die Mortalität nach 30 Tagen und nach einem Jahr, eine bessere Einordnung zukünftiger Ereignisse ermöglichen. Da der Langzeitverlauf in unserer Studie nicht zur Genüge abgebildet wurde, ist der tatsächliche Ausblick auf die Prognose für die Patient:innen eingeschränkt (122–124). In unserer Studienpopulation musste in 44 (12,9 %) Fällen ein chirurgisches Bail-out durchgeführt werden. Dies könnte mit der Anzahl an Lyseversagen bei 41 (12,0 %) der Patient:innen korrelieren. In der Studie von Grip et al. überlebten innerhalb von fünf Jahren 375 Patient:innen, was 54,4 % der Gesamtkohorte entspricht. Die Amputationsrate nach 5 Jahren lag bei 183 (26,6 %) Fällen, das amputationsfreie Überleben nach 5 Jahren bei nur 311 (45,2 %) Fällen. Eine Überlebensrate ausschließlich für amputierte Patient:innen wurde in der Studie nicht ausgewiesen, aber es zeigt sich, dass eine Amputation ein Marker für eine ungünstige Langzeitprognose ist, vor allem bei Stent- oder Bypassverschlüssen, wo das amputationsfreie Überleben in 104 (37,9 %) Fällen erreicht wurde (122).

Die Ergebnisse dieser Studie weisen daraufhin, dass die IAT bei ALI eine effektive Methode ist, um okkludierte Gefäße bei akzeptablen Komplikationsraten wieder zu eröffnen. Die Offenheit liegt etwas unterhalb dessen, was bei Grip et al., Ligers et al. und Doelare et al. festgestellt wurde (122–124). Die Rate an schweren Blutungen war in dieser Population gering, was auf eine sichere Anwendung der IAT hinweist, vorausgesetzt die Kontraindikationen und patientenspezifischen Merkmale wurden berücksichtigt.

In dieser Kohorte wurde eine mittlere rtPA-Dosis von 16,9 mg verabreicht, wobei die Art der Applikation eine kontinuierliche Infusion war. Ein Lysezyklus bestand aus der intraarteriellen Applikation von 10 mg Actilyse plus 3.000 IE Heparin in 50 ml NaCl 0,9%

über den Lysekatheter für die Dauer von 6 Stunden. Der Zyklus konnte bei Bedarf wiederholt werden; über Nacht erfolgte eine Dosisreduktion auf 5 mg Actilyse. Zusätzlich wurde ein Heparinperfusor über die Schleuse verabreicht (25.000 IE Heparin in 50 ml NaCl 0,9 %), initial mit einer Flussrate von 1,5 ml/h. Die Applikation erfolgte unter apTT-kontrollierter Steuerung.

Demgegenüber erhielten die Patient:innen bei Amonkar et al. initial einen Bolus von 5 mg rtPA gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1 mg/h rtPA für die restliche Lyse-dauer. Nach 24 Stunden wurde eine weitere Kontrollangiografie veranlasst. Ebenso wurden simultan 500 IE/h an Heparin verabreicht. Fibrinogenspiegel wurden regelmäßig kontrolliert und bei einem Abfall von unter 1,0 g/L wurde die Therapie abgebrochen. Durch die intensivere Lysetherapie erklärt sich auch die im Vergleich zu dieser Studienpopulation bei Amonkar et al. höhere Offenheitsrate und die höhere Rate an Blutungen (127).

Bei Grip et al. wurde eine durchschnittliche Gesamtdosis von 21,2 mg rtPA bei einer durchschnittlichen Lysetherapiedauer von 25,4 Stunden verabreicht. Ebenso wurde bei 421 (61,1%) Patient:innen eine kontinuierliche Heparininfusion durchgeführt, wobei die Dosis an die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) angepasst wurde. Dabei wurden Zielwerte vom 2-3-Fachen des Ausgangswerts angestrebt. Bei Grip et al. hatten 567 (82,3 %) Patient:innen eine erfolgreiche Wiederöffnung des betroffenen Gefäßes. Gleichzeitig lag die Rate schwerer Blutungen bei 93 (13,5 %) Fällen. Dies könnte auf die höhere durchschnittliche rtPA-Dosis, die längere Lysetherapiedauer sowie die zusätzliche systemische Antikoagulation mit Heparin zurückzuführen sein (122).

Das Therapieschema bei Ligers et al. startete mit einer initialen Bolusgabe von 4 mg rtPA, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 4 bis 7 mg pro Stunde, bis zu einer Gesamtdosis von etwa 50 mg. Die Behandlungsdauer wurde individuell festgelegt, basierend auf dem klinischen und angiografischen Verlauf. Kontrollangiografien wurden alle 10–12 Stunden durchgeführt, um über das weitere Vorgehen zu entscheiden. Eine kontinuierliche Heparin-gabe nach Beendigung der Lyse wurde empfohlen, aber nicht umgesetzt. Die Offenheitsrate lag bei 89 (86,4 %) Fällen und in 11 (10,7 %) Fällen kam es zu einer Blutungskomplikation. Die hohe Offenheitsrate lässt sich durch die relativ hohe Dosierung der Lyse und die kontinuierliche Überwachung erklären. Ebenso lässt sich die erhöhte Blutungsneigung aufgrund der Gesamtdosis von rtPA erklären. Die Gefäßoffenheit bei Ligers et al. wurde definiert als Kombination aus angiografischem und klinischem Ergebnis,

wobei auch Patient:innen mit anschließender PTA oder Operation als erfolgreich behandelt galten (123).

In dieser Studie war die Definition der Offenheit strenger (nur direkt nach Lysetherapie, ohne weitere PTA o. ä.), und auch das zurückhaltende Schema führte möglicherweise zu einer niedrigeren Offenheitsrate von 242 (71,0 %) Fällen. Dies ging jedoch mit einer geringeren Rate schwerer Blutungen einher, die nur 6 (1,8 %) betrug. Aufgrund der Art der Studie, welche auf einer retrospektiven Auswertung basiert, lassen sich Einschränkungen feststellen. Es konnten keine validen Langzeitergebnisse erfasst werden. Ebenso wurden potenzielle Einflussfaktoren wie z.B. Komorbiditäten oder genaue Dauer der Ischämie nur lückenhaft dokumentiert. Es fehlt auch eine Kontrollgruppe, z.B. Patient:innen, die mit chirurgischer Revaskularisation oder konservativer Therapie behandelt wurden. Auch der Einfluss einzelner Variablen (z. B. Anzahl IAT-Zyklen oder Thrombuslokalisierung) auf die Behandlungsergebnisse kann durch die statistische Auswertung (univariate Analyse) nur eingeschränkt beurteilt werden.

Dahingegen verdeutlichen Studien wie die von Doelare et al., in denen gezielt einzelne Patient:innensubgruppen untersucht wurden, wie relevant multivariante Modelle zur differenzierten Analyse sind (124).

Die IAT ist bei der richtigen Indikationsstellung ein sehr sicheres Verfahren mit einem niedrigen Risikoprofil. In welchen Subgruppen (LEAD-Stadium, BMI, Alter) eine IAT besonders effektiv ist, sollte genauer untersucht werden. Ligers et al. zeigten dabei, dass Maßnahmen wie PTA oder Stenting von Bedeutung sind (123).

Die hohe Interventionsrate z.B. PTA mit 233 (68,3 %) Fällen oder Stenting mit 107 (31,4 %) Fällen verdeutlicht, dass die alleinige IAT oft nicht ausreicht, um eine Offenheit zu garantieren, sondern ein multimodales Therapiekonzept zumeist das Mittel zum Erfolg ist. Studien wie jene von Grip et al. liefern zusätzliche Impulse für therapeutische Standards (122).

Zuletzt lässt sich erwähnen, dass die Auswahl des Katheterzugangs, das Erkennen und das Management von Komplikationen sowie die Einbindung interdisziplinärer Teams das Gesamtergebnis maßgeblich beeinflussen.

5 Literaturverzeichnis

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, u. a. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 1. März 2018;39(9):763–816.
2. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, u. a. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *European Heart Journal*. 29. September 2024;45(36):3538–700.
3. Anderson JL, Halperin JL, Albert N, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, u. a. Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations). *Journal of the American College of Cardiology*. April 2013;61(14):1555–70.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, u. a. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. September 2006;17(9):1383–98.
5. Hardman R, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Semin intervent Radiol*. 14. November 2014;31(04):378–88.
6. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*. Dezember 1954;21(5–6):499–533.
7. Novo S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obesity Metabolism* [Internet]. März 2002 [zitiert 12. März 2025];4(s2). Verfügbar unter: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1046/j.1463-1326.2002.0040s20s1.x>
8. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, u. a. 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*. Juni 2024;83(24):2497–604.
9. Obara H, Matsubara K, Kitagawa Y. Acute Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis*. 25. Dezember 2018;11(4):443–8.
 10. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. Januar 2007;45(1):S5–67.
 11. McNally MM, Univers J. Acute Limb Ischemia. *Surgical Clinics of North America*. Oktober 2018;98(5):1081–96.
 12. Kulezic A, Acosta S. Epidemiology and Prognostic Factors in Acute Lower Limb Ischaemia: A Population Based Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. Februar 2022;63(2):296–303.
 13. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention. *Circulation*. 10. November 2015;132(19):1805–15.
 14. Jarosinski MC, Kennedy JN, Iyer S, Tzeng E, Eslami M, Sridharan ND, u. a. Contemporary National Incidence and Outcomes of Acute Limb Ischemia. *Annals of Vascular Surgery*. Januar 2025;110:224–35.
 15. Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, Homorodean C, Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. *JCM*. 14. August 2019;8(8):1215.
 16. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Acute Limb Ischemia. *N Engl J Med*. 7. Juni 2012;366(23):2198–206.
 17. Eldrup-Jorgensen J, Flanigan DP, Brace L, Sawchuk AP, Mulder SG, Anderson CP, u. a. Hypercoagulable states and lower limb ischemia in young adults. *Journal of Vascular Surgery*. Februar 1989;9(2):334–41.

18. Duran M, Oberhuber A, Schelzig H, Simon F. Akuter arterieller Gefäßverschluss einer Extremität: Ein vaskulärer Notfall. Notfall Rettungsmed. Juni 2017;20(4):292–8.
19. Mullick S. The tourniquet in operations upon the extremities. Surg Gynecol Obstet. Mai 1978;146(5):821–6.
20. Arató E, Kürthy M, Sínay L, Kasza G, Menyhei G, Masoud S, u. a. Pathology and diagnostic options of lower limb compartment syndrome. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2009;41(1):1–8.
21. Green CJ, Healing G, Lunec J, Fuller BJ, Simpkin S. EVIDENCE OF FREE-RADICAL-INDUCED DAMAGE IN RABBIT KIDNEYS AFTER SIMPLE HYPOTHERMIC PRESERVATION AND AUTOTRANSPLANTATION: Transplantation. Februar 1986;41(2):161–5.
22. Abe K, Aoki M, Kawagoe J, Yoshida T, Hattori A, Kogure K, u. a. Ischemic Delayed Neuronal Death: A Mitochondrial Hypothesis. Stroke. August 1995;26(8):1478–89.
23. Gelman S. The Pathophysiology of Aortic Cross-clamping and Unclamping Anesthesiology. 1. April 1995;82(4):1026-1057.
24. Willett WC, Stampfer MJ. What Vitamins Should I Be Taking, Doctor? N Engl J Med. 20. Dezember 2001;345(25):1819–24.
25. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. Journal of Leukocyte Biology. 2. Februar 2005;77(5):598–625.
26. Ozmen S, Ayhan S, Demir Y, Siemionow M, Atabay K. Impact of gradual blood flow increase on ischaemia–reperfusion injury in the rat cremaster microcirculation model. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. August 2008;61(8):939–48.
27. Loffredo L, Carnevale R, Cangemi R, Angelico F, Augelletti T, Di Santo S, u. a. NOX2 up-regulation is associated with artery dysfunction in patients with peripheral artery disease. International Journal of Cardiology. April 2013;165(1):184–92.
28. Vouldoukis I, Conti M, Krauss P, Kamaté C, Blazquez S, Tefit M, u. a. Supplementation with gliadin-combined plant superoxide dismutase extract promotes

- antioxidant defences and protects against oxidative stress. *Phytotherapy Research*. Dezember 2004;18(12):957–62.
29. Casey DP, Joyner MJ. Local control of skeletal muscle blood flow during exercise: influence of available oxygen. *Journal of Applied Physiology*. Dezember 2011;111(6):1527–38.
 30. Witthaut R, Farhood A, Smith CW, Jaeschke H. Complement and tumor necrosis factor- α contribute to Mac-1 (CD11b/CD18) up-regulation and systemic neutrophil activation during endotoxemia in vivo. *Journal of Leukocyte Biology*. 1. Januar 1994;55(1):105–11.
 31. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathology International*. Februar 1999;49(2):91–102.
 32. Kjeldsen L, Sengeløv H, Lollike K, Nielsen MH, Borregaard N. Isolation and characterization of gelatinase granules from human neutrophils. *Blood*. 15. März 1994;83(6):1640–9.
 33. Oseas R, Yang HH, Baehner RL, Boxer LA. Lactoferrin: a promoter of polymorphonuclear leukocyte adhesiveness. *Blood*. Mai 1981;57(5):939–45.
 34. Wright DG, Gallin JI. A functional differentiation of human neutrophil granules: generation of C5a by a specific (secondary) granule product and inactivation of C5a by azurophil (primary) granule products. *J Immunol*. September 1977;119(3):1068–76.
 35. Epstein FH, Weiss SJ. Tissue Destruction by Neutrophils. *N Engl J Med*. 9. Februar 1989;320(6):365–76.
 36. Leung AWC, Halestrap AP. Recent progress in elucidating the molecular mechanism of the mitochondrial permeability transition pore. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. Juli 2008;1777(7–8):946–52.
 37. Bernardi P, Krauskopf A, Basso E, Petronilli V, Blalchy-Dyson E, Di Lisa F, u. a. The mitochondrial permeability transition from *in vitro* artifact to disease target. *The FEBS Journal*. Mai 2006;273(10):2077–99.

38. Halestrap A. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection. *Cardiovascular Research*. 15. Februar 2004;61(3):372–85.
39. Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem Soc Trans*. 1. April 2006;34(2):232.
40. Galluzzi L, Morselli E, Kepp O, Kroemer G. Targeting post-mitochondrial effectors of apoptosis for neuroprotection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. Mai 2009;1787(5):402–13.
41. Zamzami N, Kroemer G. Apoptosis: Mitochondrial Membrane Permeabilization – The (W)hole Story? *Current Biology*. Januar 2003;13(2):R71–3.
42. Grall S, Prunier-Mirebeau D, Tamarelle S, Mateus V, Lamon D, Furber A, u. a. Endoplasmic Reticulum Stress Pathway Involvement in Local and Remote Myocardial Ischemic Conditioning. *Shock*. Mai 2013;39(5):433–9.
43. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, u. a. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid- β . *Nature*. Januar 2000;403(6765):98–103.
44. Rao J, Qin J, Qian X, Lu L, Wang P, Wu Z, u. a. Lipopolysaccharide Preconditioning Protects Hepatocytes from Ischemia/Reperfusion Injury (IRI) through Inhibiting ATF4-CHOP Pathway in Mice. *Stover CM, Herausgeber. PLoS ONE*. 4. Juni 2013;8(6):e65568.
45. DeGracia DJ, Montie HL. Cerebral ischemia and the unfolded protein response. *Journal of Neurochemistry*. Oktober 2004;91(1):1–8.
46. Roy B. The mammalian endoplasmic reticulum stress response element consists of an evolutionarily conserved tripartite structure and interacts with a novel stress-inducible complex. *Nucleic Acids Research*. 15. März 1999;27(6):1437–43.
47. Yoneda T, Imaizumi K, Oono K, Yui D, Gomi F, Katayama T, u. a. Activation of Caspase-12, an Endoplasmic Reticulum (ER) Resident Caspase, through Tumor

- Necrosis Factor Receptor-associated Factor 2-dependent Mechanism in Response to the ER Stress. *Journal of Biological Chemistry*. April 2001;276(17):13935–40.
48. Lee AH, Iwakoshi NN, Glimcher LH. XBP-1 Regulates a Subset of Endoplasmic Reticulum Resident Chaperone Genes in the Unfolded Protein Response. *Molecular and Cellular Biology*. 1. November 2003;23(21):7448–59.
 49. Haimovici H. Metabolic complications of acute arterial occlusions. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1979;20(4):349–57.
 50. Carden D, Xiao F, Moak C, Willis BH, Robinson-Jackson S, Alexander S. Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1. August 1998;275(2):H385–92.
 51. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. Februar 2000;190(3):255–66.
 52. Husmann MJ, Barton M, Amann-Vesti BR, Franzeck UK. Postural Effects on Interstitial Fluid Pressure in Humans. *J Vasc Res*. 2006;43(4):321–6.
 53. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care*. April 2005;9(2):158–69.
 54. Welbourn R, Goldman G, O’Riordain M, Lindsay TF, Paterson IS, Kobzik L, u. a. Role for tumor necrosis factor as mediator of lung injury following lower torso ischemia. *Journal of Applied Physiology*. 1. Juni 1991;70(6):2645–9.
 55. Welbourn R, Goldman G, Kobzik L, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, u. a. Role of neutrophil adherence receptors (CD 18) in lung permeability following lower torso ischemia. *Circulation Research*. Juli 1992;71(1):82–6.
 56. Kyriakides C, Austen WG, Wang Y, Favuzza J, Moore FD, Hechtman HB. Neutrophil Mediated Remote Organ Injury after Lower Torso Ischemia and Reperfusion Is Selectin and Complement Dependent: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. Januar 2000;48(1):32.

57. Suratt BT, Parsons PE. Mechanisms of Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clinics in Chest Medicine*. Dezember 2006;27(4):579–89.
58. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochenec F, Debus ES, u. a. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. Februar 2020;59(2):173–218.
59. Natarajan B, Patel P, Mukherjee A. Acute Lower Limb Ischemia—Etiology, Pathology, and Management. *Int J Angiol*. September 2020;29(03):168–74.
60. Enea I, Martelli E. Focus on the Prevention of Acute Limb Ischemia: Centrality of the General Practitioner from the Point of View of the Internist. *JCM*. 24. Mai 2023;12(11):3652.
61. Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO), Authors/Task Force Members, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, u. a. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2. November 2011;32(22):2851–906.
62. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, u. a. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *Journal of Vascular Surgery*. September 1997;26(3):517–38.
63. Abbott WM, Maloney RD, McCabe CC, Lee CE, Wirthlin LS. Arterial embolism: A 44 year perspective. *The American Journal of Surgery*. April 1982;143(4):460–4.
64. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. Februar 2008;451(7181):914–8.
65. Oguzkurt L, Ozkan U, Demirturk OS, Gur S. Endovascular Treatment of Phlegmasia Cerulea Dolens with Impending Venous Gangrene: Manual Aspiration Thrombectomy

- as the First-Line Thrombus Removal Method. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Dezember 2011;34(6):1214–21.
66. Suwanabol PA, Tefera G, Schwarze ML. Syndromes Associated With the Deep Veins: Phlegmasia Cerulea Dolens, May-Thurner Syndrome, and Nutcracker Syndrome. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 1. Dezember 2010;22(4):223–30.
 67. Sarwar S, Narra S, Munir A. Phlegmasia cerulea dolens. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(1):76–7.
 68. Frykberg ER, Dennis JW, Bishop K, Laneve L, Alexander RH. The Reliability of Physical Examination in the Evaluation of Penetrating Extremity Trauma for Vascular Injury: Results at One Year. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. April 1991;31(4):502–11.
 69. Fukuda I, Chiyoya M, Taniguchi S, Fukuda W. Acute limb ischemia: contemporary approach. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. Oktober 2015;63(10):540–8.
 70. Callum K. ABC of arterial and venous disease: Acute limb ischaemia. *BMJ*. 18. März 2000;320(7237):764–7.
 71. Santistevan JR. Acute Limb Ischemia. *Emergency Medicine Clinics of North America*. November 2017;35(4):889–909.
 72. Weaver FA, Meacham PW, Adkins RB, Dean RH. Phlegmasia Cerulea Dolens: Therapeutic Considerations: *Southern Medical Journal*. März 1988;81(3):306–12.
 73. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, u. a. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease):

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* [Internet]. 21. März 2006;113(11). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>

74. Abela CB, Homer-Vanniasinkham S. Clinical implications of ischaemia-reperfusion injury. *Pathophysiology*. September 2003;9(4):229–40.
75. Bandyk DF, Chauvapun JP. Duplex Ultrasound Surveillance Can Be Worthwhile After Arterial Intervention. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 1. Dezember 2007;19(4):354–9.
76. Acar RD, Sahin M, Kirma C. One of the most urgent vascular circumstances: Acute limb ischemia. *SAGE Open Medicine*. 1. Januar 2013;1:2050312113516110.
77. Olinic D, Nedevschi S, Feier C, Gal Z, Olinic N. A structured medical text field of DICOM 3.0 transesophageal echocardiography image file for database implementation. In: *Computers in Cardiology 1999 Vol26 (Cat No99CH37004)* [Internet]. Hannover, Germany: IEEE; 1999 [zitiert 10. Januar 2025]. S. 443–6. Verfügbar unter: <http://ieeexplore.ieee.org/document/826003/>
78. Pavlovica J, Srilekha A. Computed Tomographic Angiography as the First Diagnostic Tool in the Evaluation of Patients with Acute Limb Ischaemia: A Narrative Review. *OJMI*. 2022;12(04):195–207.
79. Dieter RS, Dieter, Jr RA, Dieter, Iii RA, Nanjundappa A, Herausgeber. *Critical Limb Ischemia: Acute and Chronic* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [zitiert 15. Juli 2025]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-31991-9>
80. MR angiography. In: *Radiopaedia.org* [Internet]. Radiopaedia.org; 2012 [zitiert 22. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://radiopaedia.org/articles/18476>
81. Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, Homorodean C, Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. *JCM*. 14. August 2019;8(8):1215.

82. Martin EA, Herausgeber. Concise medical dictionary. Ninth edition. Oxford: Oxford University Press; 2015. 1 S. (Oxford reference).
83. Murphy A, Glick Y. Digital subtraction angiography. In: Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia.org; 2018 [zitiert 10. Januar 2025]. Verfügbar unter: <http://radiopaedia.org/articles/62028>
84. Singh H, Cardella JF, Cole PE, Grassi CJ, McCowan TC, Swan TL, u. a. Quality Improvement Guidelines for Diagnostic Arteriography. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. Januar 2002;13(1):1–6.
85. Makris GC, Chrysafi P, Little M, Patel R, Bratby M, Wigham A, u. a. The role of intravascular ultrasound in lower limb revascularization in patients with peripheral arterial disease. *Int Angiol* [Internet]. November 2017 [zitiert 10. Januar 2025];36(6). Verfügbar unter: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R34Y2017N06A0505>
86. Spînu M, Olinic DM, Olinic M, Homorodean C. In vivo imaging of complicated atherosclerotic plaque - role of optical coherence tomography (OCT). *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):469–78.
87. Morrison H. Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Limb Ischemia. *Semin intervent Radiol*. September 2006;23(3):258–69.
88. Blaisdell FW, Steele M, Allen RE. Management of acute lower extremity arterial ischemia due to embolism and thrombosis. *Surgery*. Dezember 1978;84(6):822–34.
89. Jivegård L, Holm J, Scherstén T. The outcome in arterial thrombosis misdiagnosed as arterial embolism. *Acta Chir Scand*. April 1986;152:251–6.
90. Axelrod DA, Wakefield TW. Future Directions in Antithrombotic Therapy: Emphasis on Venous Thromboembolism. *Journal of the American College of Surgeons*. Mai 2001;192(5):641–51.
91. Fogarty TJ, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES, Hafner CD. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet*. Februar 1963;116:241–4.

92. Mercer KG, Berridge DC. Saddle Embolus -the Need for Intensive Investigation and Critical Evaluation: A Case Report. *Vascular Surgery*. Januar 2001;35(1):63–5.
93. Rajan DK, Patel NH, Valji K, Cardella JF, Brown DB, Brountzos EN, u. a. Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Management of Acute Limb Ischemia. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. Juli 2009;20(7):S208–18.
94. Weaver FA, Comerota AJ, Youngblood M, Froehlich J, Hosking JD, Papanicolaou G, u. a. Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: Results of a prospective randomized trial. *Journal of Vascular Surgery*. Oktober 1996;24(4):513–23.
95. Van Den Berg JC. Thrombolysis for acute arterial occlusion. *Journal of Vascular Surgery*. August 2010;52(2):512–5.
96. Agle SC, McNally MM, Powell CS, Bogey WM, Parker FM, Stoner MC. The Association of Periprocedural Hypertension and Adverse Outcomes in Patients Undergoing Catheter-Directed Thrombolysis. *Annals of Vascular Surgery*. Juli 2010;24(5):609–14.
97. Kuoppala M, Åkeson J, Svensson P, Lindblad B, Franzen S, Acosta S. Risk factors for haemorrhage during local intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia. *J Thromb Thrombolysis*. Februar 2011;31(2):226–32.
98. Henke PK. Contemporary Management of Acute Limb Ischemia: Factors Associated with Amputation and In-Hospital Mortality. *Seminars in Vascular Surgery*. März 2009;22(1):34–40.
99. Belkin M, Donaldson MC, Whittmore AD, Polak JF, Grassi CJ, Harrington DP, u. a. Observations on the use of thrombolytic agents for thrombotic occlusion of infrainguinal vein grafts. *Journal of Vascular Surgery*. Februar 1990;11(2):289–96.
100. Lonsdale RJ, Berridge DC, Earnshaw JJ, Harrison JD, Gregson RHS, Wenham PW, u. a. Recombinant tissue-type plasminogen activator is superior to streptokinase for local intra-arterial thrombolysis. *Journal of British Surgery*. 1. März 1992;79(3):272–5.

101. Van Breda A, Katzen BT, Deutsch AS. Urokinase versus streptokinase in local thrombolysis. *Radiology*. Oktober 1987;165(1):109–11.
102. Castañeda F, Swischuk JL, Li R, Young K, Smouse B, Brady T. Declining-dose Study of Reteplase Treatment for Lower Extremity Arterial Occlusions. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. November 2002;13(11):1093–8.
103. Drescher P, Crain MR, Rilling WS. Initial Experience with the Combination of Reteplase and Abciximab for Thrombolytic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease: A Pilot Study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. Januar 2002;13(1):37–43.
104. Razavi MK, Lee DS, Hofmann LV. Catheter-directed Thrombolytic Therapy for Limb Ischemia: Current Status and Controversies. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. Dezember 2003;14(12):1491–501.
105. Sugimoto K, Hofmann LV, Razavi MK, Kee ST, Sze DY, Dake MD, u. a. The safety, efficacy, and pharmacoeconomics of low-dose alteplase compared with urokinase for catheter-directed thrombolysis of arterial and venous occlusions. *Journal of Vascular Surgery*. März 2003;37(3):512–7.
106. Stewart RJ, Fredenburgh JC, Leslie BA, Keyt BA, Rischke JA, Weitz JI. Identification of the Mechanism Responsible for the Increased Fibrin Specificity of TNK-Tissue Plasminogen Activator Relative to Tissue Plasminogen Activator. *Journal of Biological Chemistry*. April 2000;275(14):10112–20.
107. Clouse ME, Stokes KR, Perry LJ, Wheeler HG. Percutaneous Intraarterial Thrombolysis: Analysis of Factors Affecting Outcome. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. Januar 1994;5(1):93–100.
108. McNamara T, Fischer. Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high-dose urokinase. *American Journal of Roentgenology*. 1. April 1985;144(4):769–75.
109. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia. Thrombolysis in the Management of Lower Limb Peripheral Arterial Occlusion—A Consensus

Document. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. September 2003;14(9):S337–49.

110. Kessel DO, Berridge DC, Robertson I. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. Cochrane Vascular Group, Herausgeber. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 26. Januar 2004 [zitiert 29. Januar 2025]; Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000985.pub2>
111. Durham J, Rutherford R. Assessment of Long-Term Efficacy of Fibrinolytic Therapy in the Ischemic Extremity. *Semin intervent Radiol*. September 1992;9(03):166–73.
112. Gardiner GA, Harrington DP, Koltun W, Whittemore A, Mannick JA, Levin DC. Salvage of occluded arterial bypass grafts by means of thrombolysis. *Journal of Vascular Surgery*. März 1989;9(3):0426–31.
113. McNamara TO, Bomberger RA. Factors affecting initial and 6 month patency rates after intraarterial thrombolysis with high dose urokinase. *The American Journal of Surgery*. Dezember 1986;152(6):709–12.
114. A. Mangiafico R, Mangiafico M. Medical Treatment of Critical Limb Ischemia: Current State and Future Directions. *CVP*. 1. November 2011;9(6):658–76.
115. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 12. Januar 2002;324(7329):71–86.
116. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. Juli 2002;360(9326):7–22.
117. I. Paraskevas K, D. Giannoukas A, P. Mikhailidis D. Statins and Infrainguinal Vascular Bypass Procedures. *CVP*. 1. Dezember 2012;11(1):51–7.
118. Liang NL, Baril DT, Avgerinos ED, Leers SA, Makaroun MS, Chaer RA. Comparative effectiveness of anticoagulation on midterm infrainguinal bypass graft patency. *Journal of Vascular Surgery*. August 2017;66(2):499-505.e2.

119. Kalinowski M, Heverhagen J, Alfke H, Klose KJ, Wagner HJ. Mid-term Follow-up after Percutaneous Hydrodynamic Thrombectomy in Lower Limb Ischemia: Initial Experience with Two-dimensional MR Imaging and Three-dimensional MR Angiography. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. Juni 2000;11(6):747–53.
120. Espinola-Klein C, Weißer G, Schmitt V, Schwaderlapp M, Munzel T. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 13. Oktober 2022 [zitiert 21. Juli 2025];9. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.927645/full>
121. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet*. November 1996;348(9038):1329–39.
122. Grip O, Wanhainen A, Acosta S, Björck M. Long-term Outcome after Thrombolysis for Acute Lower Limb Ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. Juni 2017;53(6):853–61.
123. Ligers A, Ivanova P, Bergs G, Levis A, Ponomarjova S, Kratovska A, u. a. Outcomes and Complications after Intraarterial Thrombolysis for Limb Ischemia: a 4 Year Study at a Single Centre. *Acta Chirurgica Latviensis*. 1. Dezember 2016;16(2):3–7.
124. Doelare SAN, Koedam TWA, Ebben HP, Tournoij E, Hoksbergen AWJ, Yeung KK, u. a. Catheter Directed Thrombolysis for Not Immediately Threatening Acute Limb Ischaemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. April 2023;65(4):537–45.
125. Güneş Y, Sincer I, Erdal E. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis for lower extremity arterial occlusions. *Anatol J Cardiol*. August 2019;22(2):54–9.
126. Ligers A, Ivanova P, Bergs G, Levis A, Ponomarjova S, Kratovska A, u. a. Outcomes and Complications after Intraarterial Thrombolysis for Limb Ischemia: a 4 Year Study at a Single Centre. *Acta Chirurgica Latviensis*. 1. Dezember 2016;16(2):3–7.

127. Amonkar SJ, Cleanthis M, Nice C, Timmons G, Mudawi AM, Ashour HY, u. a.
Outcomes of Intra-arterial Thrombolysis for Acute Limb Ischemia. *Angiology*.
Dezember 2007;58(6):734–42.