

Zbl Arbeitsmed 2022 · 72:83–88
<https://doi.org/10.1007/s40664-021-00452-8>
Eingegangen: 6. September 2021
Überarbeitet: 8. November 2021
Angenommen: 9. November 2021
Online publiziert: 10. Dezember 2021
© Der/die Autor(en) 2021



G. M. Oremek · K. Passek · J. Dröge · F. Holzgreve · D. Ohlendorf

Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Der Biomarker Lipoprotein(a) – Lp(a) in der Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die vorliegende Übersicht über den Biomarker Lipoprotein(a), Lp(a), wird im Rahmen der Serie „Tumormarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert [13, 26, 60]. Diese basiert auf Grundlagen der „Recommendation European Group on Tumor Markers“, der „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit“, der „ESVM Guideline on peripheral arterial disease“, der „Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments“ und des „Rates über In-vitro-Diagnostika“ sowie der Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“ [1, 2, 9, 12–14, 21, 40].

Biochemie von Lp(a)

Lp(a) wird in der Leber des Menschen synthetisiert. Es ist für den Transport der Fette im Blut zuständig. Das Lp(a) mit der Molmasse von $3\text{--}3,5 \times 10^6$ ist ein „low density lipoprotein“ (LDL), an dessen Apoprotein B (ApoB) ein weiteres Apolipoprotein, das Apo(a) gebunden ist [29, 39, 41, 42, 44, 58, 61]. Es besteht zu 35,5 % aus Cholesterinestern, zu 30 % aus Proteinen, zu 19,5 % aus Phospholipiden, zu 8,5 % aus freiem Cholesterin und zu 2 % aus Triglyceriden und wird ausschließlich in der Leber produziert [28, 41, 44, 58, 61]. Personen mit hohem Apo(a)-Molekulargewicht haben eine niedrige Lp(a)-Plasmakonzentration,

diejenigen mit geringem eine hohe [42, 44, 47–50, 58].

Apo(a) weist eine Strukturhomologie zum Plasminogen auf, dessen Gen ebenfalls auf dem Chromosom 6 lokalisiert ist [35, 42, 44, 58, 61]. Lp(a) kompetiert mit Plasminogen, daher ist es sowohl in der Lage, die Bindung von Plasminogen an Fibrinogen und Fibrin zu hemmen als auch die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin über den Gewebsplasminogen-Aktivator zu inhibieren [42, 44, 58, 61]. Aus diesem Grund ist zumindest bei Kindern und Jugendlichen ein erhöhtes Lp(a) mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromben und Schlaganfällen assoziiert [41, 42, 44, 58].

Lp(a) fördert die Entstehung der Arteriosklerose im gesamten Körper und deren Fortschreiten, u. a. der pAVK [11, 13, 21, 22, 29, 30, 34, 41, 42, 44–46, 58, 59, 61]. Lp(a) bindet über den Apo(a)-Anteil an Glykoproteine wie Laminin, bewirkt die Aktivierung von Entzündungszellen, glatten Muskelzellen und die verstärkte Synthese von alkalischer Phosphatase, die eine Kalzifikation katalysiert [28, 29, 58]. Zusätzlich stellt Lp(a) ein LDL-ähnliches Partikel dar, welches beträchtliche Mengen Cholesterin transportieren kann, allerdings nicht durch eine Statintherapie korrigierbar ist, folglich können sehr hohe Lp(a)-Konzentrationen eine Statinresistenz erklären [30, 44, 58].

Die Konzentrationen des zirkulierenden Lp(a) sind erblich, werden in den betreffenden Familien co-dominant vererbt und kaum durch Alter, Geschlecht,

Umwelteinflüsse oder die Ernährung verändert [15, 29, 32, 42–46, 54, 61, 65].

Studien zeigen eine positive Assoziation zwischen der Lp(a)-Konzentration und dem Risiko der Gefäßerkrankung, koronaren Herzkrankheit und eines Schlaganfalls [15, 22, 28–30, 34, 41, 44, 45, 58, 59, 61, 64]. Zudem sind erhöhte Konzentrationen auch mit einem abdominellen Aortenaneurysma assoziiert [37]. Liegen noch weitere Faktoren wie eine LDL-C-Erhöhung oder ein vermindertes HDL-C oder Hyperfibrinogenämie vor, steigt das Risiko weiter [22, 29, 58, 60, 66].

Eine Untersuchung aus dem Jahr 2020 zeigte, dass bei Patienten mit einer hohen Konzentration häufiger Interventionen der Beinarterien indiziert waren [13, 22, 29, 60–63, 66].

Ältere Studien vermuten einen Zusammenhang zwischen wiederholten Fehlgeburten und einer erhöhten Lp(a)-Konzentration [12, 14, 55, 61–64].

Zugelassene Therapien zur Senkung der Lp(a)-Konzentration existieren derzeit nicht [30, 61]. Lipidapheresen werden bei Patienten mit Werten über 600 mg/l durchgeführt, welche trotz maximaler medikamentöser Therapie eine progrediente KHK entwickeln [30, 44, 58, 61]. Die in Studien verwendeten Medikamente Niacin, PCSK9-Inhibitoren, Cholesterolester-Transfer-Proteininhibitoren und Mipomersen führen zu einer 20–30%igen Reduktion, Antisense-Oligonukleotide sogar zu einer > 80 bis 99%igen Reduktion [28, 30, 44, 61].

Infobox 1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) oder auch Schaufensterkrankheit ist eine Systemerkrankung und bezeichnet eine teilweise oder komplette Einschränkung der Durchblutung der Extremitäten versorgenden Arterien, wie der distalen Aorta bzw. der Arterien der Becken-Bein-Region [10–13, 21, 43–46, 67, 68]. In 95 % der Fälle liegt ursächlich eine Arteriosklerose vor, in etwa 5 % der Fälle entzündliche, genetische oder traumatische Faktoren, welche mit zunehmendem Lebensalter immer seltener, embolische Ereignisse dafür immer häufiger auftreten [13, 17, 19, 21, 27, 31, 51].

In Deutschland erfolgt die Stadieneinteilung üblicherweise nach Fontaine, im angelsächsischen Raum nach Rutherford ([3, 21, 35, 46]; **Tab. 1**). Eine akute Extremitätenischämie als gefäßchirurgischer Notfall zeichnet sich durch eine Pulslosigkeit, Blässe, Kälte und ein sensomotorisches Defizit aus [8, 10, 16, 25, 26].

Zur nichtinvasiven Diagnostik eignet sich z. B. die Messung des Knöchel-Arm-Indexes (Ankle Brachial Index [ABI, Dopplerverschlussdruckmessung]), wobei ab einem Grenzwert von <0,9 von einer PAVK gesprochen wird [10, 11, 13, 21, 35, 37, 43, 44, 46]. Werte zwischen 0,7 und 0,9 sprechen für eine milde, zwischen 0,5 und 0,7 für eine moderate und <0,5 von einer schweren Krankheit [10]. Die Sensitivität eines ABI-Wertes <0,9 für das Vorliegen einer mindestens 50%igen Gefäßstenose (verifiziert mit dem Goldstandard Angiographie) beträgt nahezu 95 % in Ruhe, die Spezifität fast 100 % [11, 13, 21, 68]. Ein pathologischer ABI-Befund ist ein unabhängiger Indikator für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [10, 13, 18].

Die über die Jahre kontinuierlich zunehmende Gesamtprevalenz der PAVK in Deutschland beträgt 3–10 %, wobei diese ab einem Alter von 70 Jahren auf 15–20 % ansteigt [10–13, 21, 23, 30, 46]. Die Inzidenz hat sich zwischen 2000 und 2010 in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen um 28,7 % und in Ländern mit hohem Einkommen um 13,1 % erhöht [13, 20–22, 30]. In jüngeren Altersgruppen tritt die Claudicatio bei Männern häufiger auf, wobei sich die Prävalenzen im Alter angleichen [11, 13, 21]. Frauen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter, häufiger übergewichtig, haben des Öfteren eine kritische Extremitätenischämie sowie einen Gefäßverschluss, wobei Männer häufiger rauchen [13, 21, 25, 63, 67, 68].

Bei Afroamerikanern findet sich ein verdoppeltes PAVK-Risiko, welches nicht alleine durch das stärkere Vorhandensein anderer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Hypertonie zu erklären ist [13, 21, 25, 63, 67, 68].

Bei Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit kommt es zu einer deutlichen Zunahme des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos besonders bezüglich ischämischer Schlaganfälle und Myokardinfarkte [5, 10, 11, 13, 21, 29, 46, 56].

Die 5-Jahres-Mortalitätsrate eines PAVK-IV-Patienten überschreitet mit 55 % die von Mamma- und Prostatakarzinompatienten [8, 9, 12, 40, 63, 68].

Etwa 25 % der Patienten mit einer chronischen Extremitätenischämie benötigen innerhalb eines Jahres eine Amputation, wobei die 1-, 5- und 10-Jahres-Mortalitäten bei 20–45 %, 40–70 % und 80–95 % liegen [10]. Beim Auftreten einer akuten Extremitätenischämie ist zu 10–15 % eine Amputation notwendig, und die 1-Jahres-Mortalität beträgt 20 %, wobei die Prognose stark von der Zeit bis zur Revaskularisation, dem Ausmaß an Gewebe- und Nervenschäden sowie von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren abhängt [10, 16, 53, 61–64].

Weitere Koinzidenzen betreffen die koronare Herzkrankheit, die Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, das obstruktive Schlafapnoe-syndrom und die Niereninsuffizienz, wobei die Prognose hierdurch dramatisch verschlechtert wird [10, 11, 13, 21, 40, 63–65]. Eine Herzinsuffizienz zusätzlich zur PAVK setzt die periphere Durchblutung durch die verminderte kardiale Auswurfleistung herab und verschlechtert die Offenheitsraten nach endovaskulärer Intervention, was zu gesteigerten Amputationsraten führt [3, 4, 12, 43, 44, 46]. Ein Diabetes mellitus stellt unabhängig vom Typ einen Risikofaktor für eine PAVK, insbesondere einer distal ausgeprägten AVK und einer koronaren Mehrgefäßerkrankung dar und führt oftmals zur Notwendigkeit einer koronaren und/oder peripheren Bypassoperation im Vergleich zu Nichtdiabetikern [10, 13, 21, 57]. Eine frühzeitig auftretende PAVK (vor dem 50. Lebensjahr) verläuft meist besonders aggressiv, zeigt allerdings im Verlauf der letzten Jahre eine steigende Inzidenz [46].

Zahlreiche Studien belegten eine Unterversorgung von PAVK-Patienten im Vergleich zu Patienten, die von einer koronaren Herzkrankheit betroffen sind [10, 13, 20–22, 40, 46, 52, 56, 58, 63].

Zur Diagnosestellung eignen sich die Anamnese, die körperliche Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung der Inspektion (Hautfarbe, Behaarungsstatus, Wunden, trophische Störungen) und der Palpation (Hauttemperatur im Seitenvergleich, Pulsstatus), der ABI und bildgebende Verfahren wie die Ultraschalluntersuchung, CT- und MR-Angiographien sowie die digitale Subtraktionsangiographie [10, 13, 21, 46, 56].

Zu anderen Ursachen neben der Arteriosklerose, die eine Claudicatio auslösen können, zählen die Vaskulitis, kongenitale oder erworbene Gefäßmissbildungen, fibromuskuläre Dysplasien, periphere Embolien, zystische Adventitiadegenerationen, Kompressionssyndrome, Gefäßtumoren, Pseudoxanthoma elastica, Traumata oder Strahlenschäden, Claudicatio spinalis und eine venöse Claudicatio [10, 13, 21, 46].

Die Hauptrisikofaktoren für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit sind Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Niereninsuffizienz und eine positive Familienanamnese [10, 11, 13, 21, 35, 38, 43, 44, 46, 56]. Die Rolle von Alkohol als Risiko- oder Protektionsfaktor wird kontrovers diskutiert [11, 12].

Neuartige Risikofaktoren umfassen erhöhte Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein (CRP), Fibrinogen und Plasma-Homocystein sowie auch Lipoprotein Lp(a) [6, 7, 10, 11, 46, 56].

Andere Risikofaktoren, wie z. B. Infektionen mit Windpocken, Herpes Zoster, Mumps, Pneumonien, chronische Bronchitis oder peptische Ulzera, werden ebenfalls in Studien diskutiert [4, 11].

Aus arbeitsmedizinischer Sicht gelten psychosoziale Faktoren wie Angst, mit der Arbeit assoziierter Stress und die Art, mit Konflikten am Arbeitsplatz umzugehen, aber auch ein sitzender Lebensstil oder die Exposition gegenüber Schwermetallen als Risikofaktoren, die mit der PAVK vergesellschaftet sein können [3, 11, 35, 38, 48, 67, 68].

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit beeinträchtigt massiv die Lebensqualität der betroffenen Patienten durch stadienabhängige Symptome, wie eingeschränkte Gehstrecke, Schmerzen, Ulzerationen, Gangrän und Amputation und stellt einen großen Kostenfaktor im Gesundheitssystem dar [5, 46].

Einen wichtigen Teil der Therapie neben interventionellen und operativen Revaskularisationsverfahren stellt eine Behandlung der Risikofaktoren dar, wie Nikotinkarenz, Blutdruck-, Lipid- und Blutzuckereinstellung, Gewichtsreduktion und körperliches Training [10, 12, 46].

Die Bestimmung erfolgt aus dem Serum mittels Immunoassays wie ELISA [33, 34, 36]. Der Referenzbereich in Deutschland liegt bei <300 mg/l, für Kaukasier <200 mg/l und für Afroamerikaner <300 mg/l und für Asiaten niedriger als für Kaukasier [15, 22, 29, 44, 45, 58–61]. Die Konzentration Lp(a) bleibt beim Menschen ein Leben lang stabil. Bei der Frau sollte eine Untersuchung des Werts vor sowie nach Abschluss der Menopause erfolgen, da während der Menopause der Spiegel des Proteins wesentlich ansteigt. Bei Männern bleibt die Lp(a)-Konzentration ebenfalls ein ganzes Leben lang stabil. Im Alter verändert sie sich kaum.

Die Festlegung eines allgemeingültigen Grenzwertes gestaltet sich allerdings schwierig, da verschiedene intra- und interindividuelle Isoformen des Proteins im menschlichen Körper vorliegen, die je nach verwendetem Immunoassay unterschiedlich erfasst werden und so zu verminderten oder erhöhten Konzentrationmessungen führen können [22, 41, 44, 45, 58, 61].

Lp(a) ist im Serum oder Plasma bei Raumtemperatur etwa 1 Tag, bei 4°C etwa eine Woche und bei -80°C mehrere Monate stabil, nach einer tiefgefrorenen Lagerung über 6 Monate nimmt die Lp(a)-Masse allerdings um 23 % bei Konzentrationen im Bereich von 41–345 mg/l ab [41, 58]. Eine Blutentnahme im Sitzen führt zu ca. 5–10 % höheren Werten als im Liegen [41].

Leichte Konzentrationsanstiege werden durch Hypothyreose, Thyreostatikagaben, Antiandrogene, in der Lutealphase, Gabe von Tamoxifen, bei der diabetischen Nephropathie oder dem nephrotischen Syndrom, bei einer Statintherapie und beim Alkoholkonsum beobachtet [42, 44, 58, 61].

Eine hyperthyreote Stoffwechsellage, die Substitution von T4, Androgene und Estrogene, eine cholestatische Lebererkrankung, Alkoholabusus, Nikotinsäure, orale Antidiabetika wie Pioglitazon, Rosiglitazon und Troglitazon tragen zu einem leichten Konzentrationsabfall von Lp(a) bei [44, 58, 69–72].

Zbl Arbeitsmed 2022 · 72:83–88 <https://doi.org/10.1007/s40664-021-00452-8>
© Der/die Autor(en) 2021

G. M. Oremek · K. Passek · J. Dröge · F. Holzgreve · D. Ohlendorf

Der Biomarker Lipoprotein(a) – Lp(a) in der Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersicht zum Biomarker „Lipoprotein(a) – Lp(a)“ wird im Rahmen der Serie Diagnostika des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert, die sich mit dem immer häufigeren Gebrauch der Bestimmung von spezifischen Markern bei sog. Manager-Vorsorgen und Check-up-Untersuchungen beschäftigt. Lipoprotein(a), Lp(a), eignet sich grundsätzlich nicht für solche Vorsorgen, sondern ist ein Marker zur Risikoabschätzung der peripheren

arteriellen Verschlusskrankheit. Hier zeigt dieser eine hohe Sensitivität und Spezifität, wobei der Marker aber auf keinen Fall als Screeningparameter zur Frühdiagnostik eingesetzt werden sollte.

Schlüsselwörter

Biomarker Lipoprotein(a) · Arteriosklerose · Hyperlipidämie · Periphere arterielle Verschlusskrankheit · Immunologische Methoden

The biomarker lipoprotein(a)—Lp(a) in the diagnostics of peripheral arterial occlusive disease

Abstract

The present review of the biomarker lipoprotein(a)—Lp(a) is published in the series “tumor markers” of the *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, which deals with the increasing use of the determination of specific markers in so-called manager preventive and check-up examinations. In principle, lipoprotein(a)—Lp(a) is not suitable for such precautionary measures but is a marker for risk assessment of peripheral

artery disease. This shows a high sensitivity and specificity but the marker should not be used as a screening marker for early diagnostics.

Keywords

Biomarker Lipoprotein(a) · Arteriosclerosis · Hyperlipidemia · Peripheral arterial occlusive disease · Immunological methods

Indikation von Lp(a)

Unter folgenden Bedingungen ist die Indikation der Lp(a)-Bestimmung gegeben:

- Bei Patienten mit der Anamnese peripherer Gefäßerkrankung
- Früherkennung eines Atherosklerose-Risikos bei einer Dyslipidämie
- Bei Personen mit positiver Familienanamnese vaskulärer Erkrankungen, insbesondere vorzeitigem Tod
- Bei Patienten mit Anamnese einer frühzeitigen koronaren Herzerkrankung (KHK), Schlaganfall oder peripherer arterieller Gefäßerkrankung ohne weitere Risikofaktoren
- Bei Patienten mit Restenose nach Koronarangioplastie, Implantation eines vaskulären Stents oder Bypasschirurgie
- Bei Patienten mit Statinresistenz

- Bei Patienten mit sonst nicht erklärbarer Ausprägung einer KHK, einschließlich solcher mit rascher angiographisch nachweisbarer Progression, einer komplexen Morphologie der Progression und einer totalen persistierenden Okklusion einer oder mehrerer Koronararterien
- Personen mit linksatrialer Thrombusbildung
- Frauen mit wiederholten Aborten

Aufgrund geringer Spezifität sowie eines geringen positiven prädiktiven Wertes sind Biomarker zum Screening asymptomatischer Patienten in Check-up-Untersuchungen generell ungeeignet [14, 15, 17, 22, 24, 26, 29, 41–45, 58, 61].

Tab. 1 Stadieneinteilung nach Fontaine, bzw. nach Rutherford der pAVK

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	Asymptomatisch	0	0	Asymptomatisch
II a	Gehstrecke > 200 m	I	1	Leichte Claudicatio intermittens
II b	Gehstrecke < 200 m	I	2	Mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	Schwere Claudicatio intermittens
III	Ischämischer Ruheschmerz	II	4	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	Kleinflächige Nekrose
		III	6	Großflächige Nekrose

Ausblick

Werden die unterschiedlichsten Aspekte der arbeitsmedizinischen Vorsorge, wie sie aktuell im *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Ergonomie* publiziert und diskutiert werden, betrachtet, so wird klar, dass Lipoprotein(a)-Bestimmungen keine Berechtigung im Rahmen von iGeL-Leistungen bzw. Managerchecks im Kontext der Arbeitswelt haben, wohl aber im Bereich der Angiologie. Zudem gehört ihre Bestimmung eher nicht zum arbeitsmedizinischen Allgemein-Screening, aber falls anamnestische Risikofaktoren vorliegen sollten, dann wird eine Überweisung zu einem entsprechenden Facharzt empfohlen.

Fazit für die Praxis

- Der Biomarker Lipoprotein(a) eignet sich zur Risikoabschätzung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (Infobox 1) und wird in Studien zum Therapiemonitoring eingesetzt.
- Es besteht in der Regel eine gute positive Korrelation der Werte zum Risiko einer arteriellen Verschlusskrankheit.
- In der Primärdiagnostik ist die Bestimmung von Lipoprotein(a) aufgrund einer zu geringen diagnostischen Sensitivität und sowohl intras als auch interindividueller Variabilität nicht einsetzbar, daher ist dieser Biomarker nicht unkritisch im Rahmen von Screenings oder „Check-up“-Untersuchungen zu verwenden.
- Die Konzentrationen weichen bei vielen verschiedenen Krankheiten wie u. a. Schilddrüsenerkrankungen, in der Lutealphase, bei der diabetischen Nephropathie oder

dem nephrotischen Syndrom, beim Alkoholentzug/-abusus, bei einer cholestatischen Lebererkrankung oder Einnahme von Nikotinsäure, oralen Antidiabetika wie Pioglitazon, Rosiglitazon und Troglitazon, Thyreostatikagaben oder Substitution von T4, Antiandrogenen, Androgenen oder Estrogenen, Gabe von Tamoxifen oder einer Statintherapie vom Referenzwert ab.

- Die Lp(a)-Konzentrationsbestimmung wird beim Verdacht auf eine arteriosklerotische Erkrankung, Herzinfarkt, Schlaganfall zur Risikostratifizierung eingesetzt.
- Analog zu anderen Biomarkern ist die Bestimmung von Lp(a) aufgrund der zu geringen Spezifität und Sensitivität nicht als Screening-Untersuchung geeignet, sondern sollte nur bei einem begründeten Verdacht auf eine arteriosklerotische Erkrankung in Verbindung mit anderen Untersuchungen angewendet werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. M. Oremek
 Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe-Universität Frankfurt
 Theodor-Stern-Kai 7, Haus 9a, 60590 Frankfurt am Main, Deutschland
 gerhard-maximilian.oremek@kgu.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G.M. Oremek, K. Passek, J. Dröge, F. Holzgreve und D. Ohlendorf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Allenberg J, Trampisch H, Darius H et al (2004) Prävalenz, Komorbidität und Behandlungsintensität der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Hausarztpraxis. Ergebnisse der getABI-Studie. *Gefäßchirurgie* 9:166–171
2. Anderson JL et al (2013) Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 127:1425–1443
3. Asgeirsdóttir LP, Agnarsson U, Jónsson GS (2001) Lower extremity blood flow in healthy men: effect of smoking, cholesterol, and physical activity—a Doppler study. *Angiology* 52:437–445
4. Bloemenkamp DG, van den Bosch MA, Mali WP et al (2002) Novel risk factors for peripheral arterial disease in young women. *Am J Med* 113:462–467
5. Bolton L (2019) Peripheral arterial disease: scoping review of patient-centred outcomes. *Int Wound J* 16:1521–1532
6. Brüggmann D, Richter T, Klingelhöfer D, Gerber A, Bundschuh M, Jaque J, Groneberg DA (2016) Global architecture of gestational diabetes research: density-equalizing mapping studies and gender analysis. *Nutr J* 15:36
7. Brüggmann D, Mäule LS, Klingelhöfer D, Schöffel N, Gerber A, Jaque JM, Groneberg DA (2016) World-wide architecture of osteoporosis research: density-equalizing mapping studies and gender analysis. *Climacteric* 19(5):463–470
8. Bundschuh M, Groneberg DA, Klingelhofer D, Gerber A (2013) Yellow fever disease: density equalizing mapping and gender analysis of international research output. *Parasit Vectors* 6:331
9. Bundesärztekammer (2014) Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qua-

- litätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“. Dtsch Arztebl 111:A1583–A1618
10. Conte SM, Vale PR (2018) Peripheral arterial disease. *Heart Lung Circ* 27:427–432
 11. Criqui MH, Aboyans V (2015) Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 116:1509–1526
 12. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (2019) Standards der therapeutischen Apherese. <https://dgfn.eu/apherese-standard.html>. Zugegriffen: 24. März 2021
 13. Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) (2015) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (Langversion September 2015 AWMF-Register-Nummer: 065/003)
 14. Diehm C, Schuster A, Allenberg H et al (2004) High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6,880 primary care patients: cross sectional study. *Atherosclerosis* 172:95–105
 15. Duffy MJ, Sturgeon CM, Soletormos G et al (2015) Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers. *Clin Chem* 61:809–820
 16. Durrington PN (2020) Family history and lipoprotein(a) contribute independently to risk assessment and clinical management. *J Am Coll Cardiol* 76:794–796
 17. Earnshaw JJ, Whitman B, Foy C (2004) National audit of thrombolysis for acute leg ischemia (NATALI): clinical factors associated with early outcome. *J Vasc Surg* 39:1018–1025
 18. Eisenhawer C et al (2017) Migrating pleural plaque in a patient with asbestos induced pleural disease: a case report. *J Occup Med Toxicol* 12:25
 19. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C et al (2008) Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation* 118:961–967
 20. Eynott PR, Paavolainen N, Groneberg DA, Noble A, Salmon M, Nath P, Leung SY, Chung KF (2003) Role of nitric oxide in chronic allergen-induced airway cell proliferation and inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 304(1):22–29
 21. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I et al (2013) Comparison prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 382:1329–1340
 22. Frank U, Nikol S, Belch J et al (2019) ESMV guideline on peripheral arterial disease. *Vasa* 48(102):1–79
 23. Forbang NI, Criqui MH, Allison MA et al (2016) Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Vasc Surg* 63:453–458
 24. Fricke R, Uibel S, Klingelhofer D, Groneberg DA (2013) Influenza: a scientometric and density-equalizing analysis. *BMC Infect Dis* 13:454
 25. Fuchs S, Parthier K et al (2017) Fostering needs assessment and access to medical rehabilitation for patients with chronic disease and endangered work ability: protocol of a multilevel evaluation on the effectiveness and efficacy of a CME intervention for general practitioners. *J Occup Med Toxicol* 12:21
 26. Gallagher KA, Meltzer AJ, Ravin RA et al (2011) Gender differences in outcomes of endovascular treatment of infrainguinal peripheral artery disease. *Vasc Endovascular Surg* 45:703–711
 27. Gerber A, Jaeger M, Groneberg DA (2017) Editorial: Tumormarker in der Vorsorge? *Zbl Arbeitsmed.* <https://doi.org/10.1007/s40664-017-0202-4>
 28. Gerber A, Klingelhofer D, Groneberg DA, Bundschuh M (2014) Silicosis: geographic changes in research: an analysis employing density-equalizing mapping. *J Occup Med Toxicol* 9(1):2
 29. Getz GS, Reardon CA (2020) Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 31(5):286–290. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000704>
 30. Golledge J, Rowbotham S, Velu R et al (2020) Association of serum lipoprotein(a) with the requirement for a peripheral artery operation and the incidence of major adverse cardiovascular events in people with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 9:e15355
 31. Golledge J, Ward NC, Watts GF (2019) Lipid management in people with peripheral artery disease. *Curr Opin Lipidol* 30:470–476
 32. Groneberg D, Weber E, Gerber A, Fischer A, Klingelhofer D, Brueggmann D (2015) Density equalizing mapping of the global tuberculosis research architecture. *Tuberculosis (Edinb)* 95(4):515–512
 33. Groneberg DA, Rolle S, Bendels MHK, Klingelhofer D, Schöffel N, Bauer J, Brüggmann D (2019) A world map of evidence-based medicine: density equalizing mapping of the Cochrane database of systematic reviews. *PLoS ONE* 14(12):e226305
 34. Groneberg DA, Döring F, Nickolaus M, Daniel H, Fischer A (2001) Expression of PEPT2 peptide transporter mRNA and protein in glial cells of rat dorsal root ganglia. *Neurosci Lett* 304(3):181–184
 35. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S et al (2012) Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:3058–3065
 36. Hartung D, Stadelmer M, Grieshaber R et al (2010) Work and diet-related risk factors of cardiovascular diseases: comparison of two occupational groups. *J Occup Med Toxicol* 5:4
 37. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF (1995) Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis valley diabetes study. *Circulation* 91:1472–1479
 38. Heptt W, Peiser C, Cryer A, Dinh QT, Zweng M, Witt C, Fischer A, Groneberg DA (2002) Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflexic rhinitis. *J Occup Environ Med* 44(10):924–929
 39. Hewitt JA, Whyte GP, Moreton M et al (2008) The effects of a graduated aerobic exercise programme on cardiovascular disease risk factors in the NHS workplace: a randomised controlled trial. *J Occup Med Toxicol* 3:7
 40. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al (2001) Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 286:1317–1324
 41. In-Vitro-Diagnostika EPURÜ (2009) Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika
 42. Lange S, Diehm C, Darius H et al (2004) High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112:566–573
 43. Langhammer R, Laufs U (2020) Lipoprotein (a): Behandlung eines unterschätzten kardiovaskulären Risikomarker. *Aktuell Kardiologie* 9:370–375
 44. Lawall H et al (2016) Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Dtsch Arztebl Int* 113:729–736
 45. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C et al (2014) Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 103:28–36
 46. Mach F et al (2020) 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41(1):111–188
 47. Mayo-Malasky P, Frishman WH (2020) Lipoprotein(a) testing and emerging therapies. *Cardiol Rev* 28:250–255
 48. Mehta A, Dhindsa DS, Hooda A et al (2021) Premature atherosclerotic peripheral artery disease: an underrecognized and undertreated disorder with a rising global prevalence. *Trends Cardiovasc Med* 31(6):351–358. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.06.005>
 49. Mehta A, Virani SS, Ayers CR et al (2020) Lipoprotein(a) and family history predict cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 76:781–793
 50. Meltzer AJ, Shrikhande G, Gallagher KA et al (2012) Heart failure is associated with reduced patency after endovascular intervention for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 55:353–362
 51. Pfeil U, Kuncova J, Brüggmann D, Paddenberg R, Rafiq A, Henrich M, Weigand MA, Schlüter KD, Mewe M, Middendorff R, Slavikova J, Klummer W (2014) Intrinsic vascular dopamine—a key modulator of hypoxia-induced vasodilatation in splanchnic vessels. *J Physiol* 592(8):1745–1756
 52. Phuyal P, Kramer IM, Klingelhofer D, Kuch U, Madeburg A, Groneberg DA, Wouters E, Dhimal M, Müller R (2020) Spatiotemporal distribution of dengue and Chikungunya in the hindu Kush himalayan region: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 17(18):6656
 53. Pittrow D, Trampisch HJ, Paar WD et al (2007) Gravierende Unterschiede in der medikamentösen Versorgung: PAVK-Patienten im Vergleich zu KHK-Patienten deutlich benachteiligt. *Cardiovasc* 5:36–39
 54. Ritter A, Friemel A, Kreis NN, Hoock SC, Roth S, Kielland-Kaisen U, Brüggmann D, Solbach C, Louwen F, Yuan J (2018) Primary cilia are dysfunctional in obese adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Reports* 10(2):583–599
 55. Shammass NW (2007) Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag* 3537:229–234
 56. Seidler A, Euler U, Müller-Quernheim J, Gaede KI, Latza U, Groneberg D, Letzel S (2012) Systematic review: progression of beryllium sensitization to chronic beryllium disease. *Occup Med (Lond)* 62(7):506–513
 57. Szczepański M, Bauer A, Gardas A et al (1998) Antiphospholipid antibodies and lipoprotein (a) in women with recurrent fetal loss. *Int J Gynaecol Obstet* 61:39–44
 58. Signorile SS, Scuto S, Marino E et al (2019) Oxidative stress in peripheral arterial disease (PAD) mechanism and biomarkers. *Antioxidants (Basel)* 8:367
 59. Task Force on diabetes pre-diabetes, cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes et al (2014) ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD—summary. *Diab Vasc Dis Res* 11:133–173
 60. Tmoyan NA, Ezhov MV, Afanasieva OI et al (2018) The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Ter Arkh* 90:31–36
 61. Tsimikas S (2017) A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 69:692–711

62. Tsimakis S et al (2020) Statin therapy increases lipoprotein (a) levels. *Eur Heart J* 41(24):2275–2284
63. Tsimakis S et al (2020) Lipoprotein(a):reduction in person with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 382(3):244–255
64. van Buuren F et al (2015) Extrakardiale Manifestation der Lipoprotein(a) Erhöhung-Gehäuftes Auftreten von peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Stenosen der Arteria carotis. *Clin Res Cardiol Suppl* 10:39–45
65. van Pampus MG, Koopman MM, Wolf H et al (1999) Lipoprotein(a) concentrations in women with a history of severe preeclampsia—a case control study. *Thromb Haemost* 82:10–13
66. Vouyouka AG, Egorova NN, Salloum A et al (2010) Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg* 52:1196–1202
67. Wienbergen H et al (2021) Lipoprotein(a): Aus kardiologischer Sicht zu wenig beachtet. *Dtsch Arztebl* 118(15):16. <https://doi.org/10.3238/PersKardio.2021.04.16.05>
68. Weingärtner O et al (2020) Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Kardiologe* 14:256–266
69. Wayne TF (2019) Non-traditional cardiovascular risk markers in the era of established major risk factors and multiple guidelines. *Curr Vasc Pharmacol* 17:270–277
70. Xu D, Zou L, Xing Y et al (2013) Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 29:492–498
71. Yuan L et al (2021) Clinical evaluation and test of amodified Lp-PLA2 kit in diagnosing atherosclerosis. *Clin Lab* 67:1951–1954
72. Zeng D et al (2021) High levels of serum triglyceride, low density lipoprotein cholesterol, total bile acid, and tital bilirubin are risk factors for gallstones. *Clin Lab* 67:1905–1913

Weiterführende Literatur

73. Brüggmann D, Löhlein LK, Louwen F, Quarcoo D, Jaque J, Klingelhöfer D, Groneberg DA (2015) Caesarean section—a density-equalizing mapping study to depict its global research architecture. *Int J Environ Res Public Health* 12(11):14690–14708
74. Brüggmann D, Wagner C, Klingelhöfer D, Schöffel N, Bendels M, Louwen F, Jaque J, Groneberg DA (2017) Maternal depression research: socioeconomic analysis and density-equalizing mapping of the global research architecture. *Arch Womens Ment Health* 20(1):25–37
75. Criqui MH, Vargav V, Denenberg JO et al (2005) Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego population study. *Circulation* 112:2703–2707
76. Lackner KJ, Peetz D (2013) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Lipoprotein (a). Springer, Berlin, Heidelberg
77. Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR et al (2004) Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation* 109:3196–3201